

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIANA CHRISTINA THOMAS

(SELENO)-CIANOIDRINAS: SÍNTESE, RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA EM
FLUXO CONTÍNUO E APLICAÇÃO COMO BLOCOS DE CONSTRUÇÃO QUIRAIS
PARA SUBSTÂNCIAS POLIFUNCIONALIZADAS

CURITIBA

2019

JULIANA CHRISTINA THOMAS

(SELENO)-CIANOIDRINAS: SÍNTESE, RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA EM
FLUXO CONTÍNUO E APLICAÇÃO COMO BLOCOS DE CONSTRUÇÃO QUIRAIS
PARA SUBSTÂNCIAS POLIFUNCIONALIZADAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Piovan

Coorientador: Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira

CURITIBA

2019

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

T454s

Thomas, Juliana Christina

(Seleno)-cianoidrinas: síntese, resolução cinética enzimática em fluxo contínuo e aplicação como blocos de construção quirais para substâncias polifuncionalizadas [recurso eletrônico] /Juliana Christina Thomas. – Curitiba, 2019.

Tese – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2019.

Orientador: Leandro Piovan. Coorientador: Alfredo Ricardo Marques de Oliveira.

1. Selênio. 2. Cinética enzimática. 3. Compostos orgânicos. 3. Catálise. I. Universidade Federal do Paraná. II. Piovan, Leandro. III. Oliveira, Alfredo Ricardo Marques de. IV. Título.

CDD: 547.2

Bibliotecária: Vanusa Maciel CRB- 9/1928



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA -
40001016026P2


TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **JULIANA CHRISTINA THOMAS** intitulada: **(SELENO)-CIANOIDRINAS: SÍNTESE, RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA EM FLUXO CONTÍNUO E APLICAÇÃO COMO BLOCOS DE CONSTRUÇÃO QUIRAIS PARA SUBSTÂNCIAS POLIFUNCIONALIZADAS**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

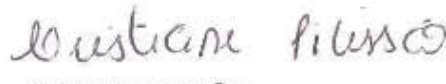
CURITIBA, 18 de Abril de 2019.


LEANDRO PIOVAN
Presidente da Banca Examinadora


CAROLINE DA ROS MONTES D'OCA
Avaliador Interno (UFPR)


DANIEL DA SILVEIRA RAMPON
Avaliador Interno (UFPR)


GIULIANO CESAR CLOSOSKI
Avaliador Externo (USP)


CRISTIANE PILISSÃO
Avaliador Externo (UTFPR)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Leandro Piovan por toda a parceria durante essa longa jornada. Obrigada pelo conhecimento compartilhado, pelas mais diversas lições ensinadas, pela amizade e companheirismo durante esses últimos anos.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira pelas valiosas contribuições na minha formação profissional e por ter me apresentado ao mundo do fluxo contínuo.

À Prof. Dra. Jaísa Fernandes Soares, na condição de coordenadora do PPGQ-UFPR, que nunca mediu esforços para auxiliar no que foi necessário, inclusive indo além das obrigações da sua função. Obrigada principalmente pelo auxílio durante o processo para o estágio sanduíche no exterior.

À Prof. Dra. Caroline da Ros Montes D'Oca e à Prof. Dra. Cristiane Pilissão pela participação na banca avaliadora desta tese. Ao Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki pelas contribuições tanto no exame de qualificação e quanto agora na defesa da tese. Ao Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon pelas contribuições nos relatórios anuais, no exame de qualificação e na banca avaliadora desta tese. À Prof. Dra. Izabel Cristina Riegel Vidotti Miyata pelas contribuições na banca de qualificação.

À University of Cambridge – Reino Unido pelo aceite da realização do estágio sanduíche. Ao Prof. Dr. Steven Victor Ley por ter me recebido de braços abertos em seu grupo de pesquisa, compartilhando um imenso conhecimento profissional e pessoal. Ao doutor Ricardo Labes pelo convite para o estágio sanduíche, pelo auxílio desde o início e pela supervisão durante os meses iniciais do estágio. Ao doutor Yiding Chen pela supervisão durante a realização do estágio sanduíche.

A todos os professores do PPGQ-UFPR, principalmente àqueles que contribuíram efetivamente na minha formação, sendo na forma de disciplinas ou conversas das mais variadas formas.

Ao centro de RMN da UFPR pelas análises realizadas.

Aos colegas Valmir Baptista da Silva e Rafael Natan Soek (Nou) pela parceria na representação discente.

Aos hialotécnicos Paulo Andrade e Geraldo Batista de Paiva, aos servidores técnico-administrativos Marcelino Câmara e Fernanda Gabardo Dias Pinheiro e a todo o suporte técnico do DQUI-UFPR pelo o auxílio.

Ao Bruno Bernardi Aggio pela valiosa parceria e pela grande oportunidade de aprendizado trabalhando ao seu lado.

À Martha Daniela Burich pela parceria durante todos esses anos de pós-graduação.

À minha mãe Sara pelo amor incondicional e por não medir esforços para estar sempre ao meu lado em todas as etapas desta jornada. Aos meus irmãos Danielle e Eduardo por todos os momentos de convivência nas mais variadas formas. Ao meu pai Vilmar por todo o suporte demonstrado.

A todos os colegas do LaSQuE (gerações 2013-2019) pelas mais diversas contribuições pessoais e profissionais.

Aos colegas do Ley Group, Phipps Group e Bernardes Group pela amizade e carinho compartilhados durante o estágio sanduíche.

Às minhas amigas Luana Caroline Kmita e Jéssica Thomas por toda a parceria de longa data, mas que foi ainda mais aprofundada nesta reta final do doutorado.

À Natalia Bordin Barbieri pela fantástica amizade construída em tão pouco tempo.

Às meninas da casa da Helga por me aguentarem nos meses finais do doutorado.

Ao Departamento de Química pela infra-estrutura cedida. À UFPR, CAPES, CNPQ e Fundação Araucária pelo apoio financeiro.

A todos que, direta ou indiretamente, me auxiliaram na confecção desse trabalho.

*"Nobody said it was easy
No one ever said it would be this hard"*

The Scientist - Coldplay

RESUMO

Compostos orgânicos de selênio (Se) têm sido descritos na literatura como substâncias biologicamente ativas, apresentando atividades antioxidante, antitumorais e antibacterianas, dentre outras. No entanto, apesar dessas atividades, alguns compostos ainda possuem baixa solubilidade em água ou no meio em que são avaliados, dificultando sua aplicação biológica. Desta forma, estruturas mais funcionalizadas são desejáveis, podendo melhorar as propriedades físico-químicas dos compostos. Assim, cianoidrinas ganham destaque por serem facilmente convertidas a uma variedade de funções orgânicas. Nesta tese, cianoidrinas e seleno-cianoidrinas foram empregadas como blocos de construção, levando à obtenção de uma série de organosselenetos polifuncionalizados. Como a síntese de cianoidrinas gera um centro de quiralidade na molécula, metodologias de resolução enantiomérica foram avaliadas, empregando catálise enzimática em batelada e fluxo contínuo. A influência de grupos ligados ao estereocentro na conversão e estereosseletividade das reações enzimáticas pode ser estudada. Também foi possível comparar os resultados entre os modos batelada e fluxo contínuo, demonstrando uma maior produtividade neste segundo modo. Por fim, os organosselenetos polifuncionalizados foram avaliados como agentes antioxidantes, porém apresentaram baixa atividade e não foram observadas diferenças significativas dependendo dos grupos funcionais presentes nas moléculas.

Palavras-chave: cianoidrinas, resolução cinética enzimática, fluxo contínuo, organosselenetos, compostos polifuncionalizados, atividade antioxidante

ABSTRACT

Organoselenium compounds have been reported as biologically active substances, which present antioxidant, antitumor and antibacterial activities, among others. Despite the known biological activities, some compounds may not present appropriate physicochemical properties to pharmacological purposes. Thus, polyfunctionalized structures are an alternative to improve some physicochemical properties. Therefore, cyanohydrins are an outstanding class of compounds, since they can be easily converted to several functional groups. Herein, cyanohydrins and seleno-cyanohydrins were employed as building blocks to several polyfunctionalized selenides. It is important to highlight that, cyanide addition to aldehydes generates a chiral center and, due to this fact, some methodologies to enantiomeric resolution were also evaluated, employing enzymatic catalysis in batch and continuous flow mode. The influence of groups attached to the chiral center on conversion rates and selectivity was evaluated. A comparison between results in batch and continuous flow mode demonstrated that continuous flow reactions were more productive than batch counterparts. Finally, the polyfunctionalized selenides were evaluated as antioxidant agents, however, they presented very low activity. Furthermore, no significant influence was observed regarding different functional groups and antioxidant activity.

Keywords: cyanohydrins, enzymatic kinetic resolution, continuous flow, organoselenides, polyfunctionalized compounds, antioxidant activity

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de espécies inorgânicas e orgânicas de selênio	23
Figura 2. Publicações por período contendo a palavra-chave selênio	24
Figura 3. Estruturas do aminoácido L-selenocisteína (1) na forma livre [A], da tríade catalítica [B] e de uma glutathione peroxidase tipo 1 [C]	25
Figura 4. Estrutura do primeiro composto mimético das GPx descrito na literatura: Ebselen	26
Figura 5. Exemplos de miméticos das GPx contendo grupos polares ou estruturas polifuncionalizadas	30
Figura 6. Orbitais do ânion cianeto	31
Figura 7. Orbitais envolvidos na reação de adição nucleofílica do ânion cianeto a um composto carbonilado	31
Figura 8. Representação de um processo clássico utilizado em síntese orgânica (A) e de um sistema totalmente automatizado (B)	43
Figura 9. Publicações por período contendo as palavra-chaves nitrila, cianoidrina e fluxo contínuo	44
Figura 10. Ésteres de cianoidrina (40-47) empregados como substratos e as cianoidrinas correspondentes (40a-47a)	46
Figura 11. Requisitos estéricos de substratos para diferentes lipases	52
Figura 12. Cromatogramas referentes às reações de resolução cinética enzimática do acetato de mandelonitrila (40) em fluxo contínuo nas vazões de: (A) 0,8; (B) 0,6; (C) 0,4; (D) 0,3; (E) 0,2; (F) 0,1 e (G) 2 ciclos a 0,1 mL min ⁻¹	56
Figura 13. Comparação entre os valores de produtividade para as reações realizadas em modo batelada e fluxo contínuo.	60
Figura 14. Cromatogramas referentes à reação de resolução cinética dinâmica da mandelonitrila (presente no cromatograma na forma do derivado 40b) (A), com destaque para a região de 10-15 min (B).	62
Figura 15. Cromatogramas referentes ao acetato de mandelonitrila (40) e propionato de mandelonitrila (40b), obtido via derivatização da mandelonitrila (40a)	66
Figura 16. Cromatogramas referentes aos compostos (R) e (S)-48a, obtidos via derivatização do ácido mandélico (48) opticamente ativo	66
Figura 17. Faixa do espectro de RMN de ¹ H da reação inicial em modo batelada (2 eq de LiAlH ₄ adicionados à mandelonitrila), reação na condição A (adição de mandelonitrila a 1 eq de LiAlH ₄) e na condição B (adição de 1 eq de LiAlH ₄ à mandelonitrila), com as proporções entre álcool benzílico e aminoálcool	72

Figura 18. Placas cromatográficas demonstrando o aldeído de partida ao início da reação (A) e a cianoidrina formada antes da extração (B). Fase móvel: hexano:acetato de etila (9:1). Revelador: I ₂	77
Figura 19. Aspecto físico do composto 57	78
Figura 20. Espectro de RMN de ¹³ C{ ¹ H} do composto 57 (100 MHz, CDCl ₃ , TMS)	78
Figura 21. Cromatograma representativo da alíquota reacional (Tabela 10 – entrada 3; verde) e dos padrões racêmicos do composto (<i>RS</i>)- 57 (vermelho) e (<i>RS</i>)- 57a (azul).....	80
Figura 22. Aspecto físico dos compostos 65 (A) e 66 (B).....	82
Figura 23. Espectro no infravermelho do composto 65	83
Figura 24. Espectro de RMN de ¹ H do composto 66 (400 MHz, CDCl ₃ , TMS).....	83
Figura 25. Funil de separação contendo diclorometano (DCM) e solução saturada de Na ₂ CO ₃ com a formação da suspensão do sal de carboxilato 68	84
Figura 26. Aspecto físico do composto 67	85
Figura 27. Espectro de RMN de ¹³ C{ ¹ H} do composto 67 (100 MHz, CDCl ₃ , TMS)	85
Figura 28. Aspecto físico do composto 69	86
Figura 29. Espectro no infravermelho do composto 69	87
Figura 30. Espectro de RMN de ¹³ C{ ¹ H} do composto 69 (100 MHz, CDCl ₃ , TMS)	87
Figura 31. Aspecto físico do composto 70	88
Figura 32. Espectro de RMN de ¹ H do composto 70 (400 MHz, CDCl ₃ , TMS).....	89
Figura 33. Aspecto físico do composto 71	90
Figura 34. Compostos encaminhados para avaliação da atividade antioxidante	90
Figura 35. Medidas da atividade antioxidante, via método DPPH, dos selenetos avaliados e da referência trolox	91
Figura 36. Atividade antioxidante via reação com H ₂ O ₂	92
Figura 37. Sistema de fluxo contínuo utilizado nas reações de redução (A) e uma ampliação da região do <i>loop</i> de injeção (B)	108
Figura 38. Sistema de fluxo contínuo utilizado nas reações de RCE (A), <i>syringe-pump</i> (B) e o bloco de aquecimento com a coluna preenchida com o biocatalisador (C)	118

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Ciclos catalíticos das glutathione peroxidases (GPx) para a redução de peróxido de hidrogênio e de regeneração da glutathione (GSH) por glutathione redutases (GR).....	26
Esquema 2. Mecanismo de ação do Ebselen (6) como mimético das GPx	27
Esquema 3. Mecanismo de ação de selenetos como miméticos das GPx	28
Esquema 4. Adição de cianeto a um composto carbonilado levando ao racemato da cianoidrina correspondente.....	32
Esquema 5. Classes de compostos que podem ser obtidas a partir de cianoidrinas.....	32
Esquema 6. Representação de uma reação de adição assimétrica de cianeto a um aldeído mediada por um catalisador orgânico	33
Esquema 7. Reação assimétrica de adição de TMS-CN ao benzaldeído (32) utilizando complexos metálicos.....	34
Esquema 8. Reação de adição assimétrica de TMS-CN a aldeídos aromáticos utilizando complexos metal-orgânicos	34
Esquema 9. Obtenção do (S)-bufuralol (36) utilizando catálise assimétrica na primeira etapa reacional	35
Esquema 10. Formação de (R)- e (S)-cianoidrinas via transformação mediada por hidroxinitrila liases de amêndoa e <i>Hevea brasiliensis</i> , respectivamente	36
Esquema 11. Obtenção de cianoidrinas derivadas de açúcares via reação mediada por (R)-hidroxinitrila liases	36
Esquema 12. Obtenção de cianoidrinas protegidas via reação em duas etapas em fluxo contínuo.....	37
Esquema 13. Hidrólise (reação direta) e síntese (reação inversa) de triacilgliceróis mediadas por lipases	37
Esquema 14. Diferentes nucleófilos aplicáveis às reações mediadas por lipases em reações de hidrólise [A], amonólise [B], aminólise [C], hidrazinólise [D], formação de perácidos [E] e transesterificação [F]	38
Esquema 15. Mecanismo de acilação da mandelonitrila mediada por lipases, empregando acetato de vinila como doador acila	39
Esquema 16. Resolução cinética enzimática de cianoidrinas via reação de acilação empregando lipase	40
Esquema 17. Mecanismo da reação de deacilação do acetato de mandelonitrila mediada por lipases	41
Esquema 18. Resolução cinética enzimática de ésteres de cianoidrinas e posterior transformação sintética para a obtenção de dióis	42


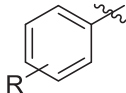
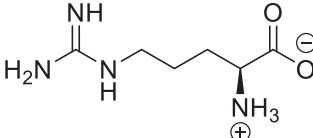
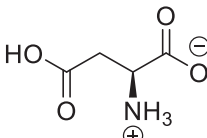

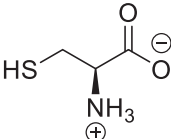
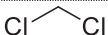
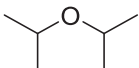
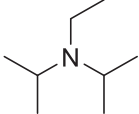
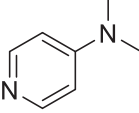
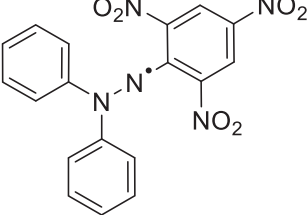
Esquema 19. Síntese dos ésteres de cianoidrina 40-47	47
Esquema 20. Resolução cinética enzimática da mandelonitrila (40a) em fluxo contínuo.....	53
Esquema 21. Resolução cinética enzimática do acetato de mandelonitrila (40) em fluxo contínuo.....	56
Esquema 22. Efeito de doação eletrônica dos grupos MeO [A], via ressonância, e Me [B], via hiperconjugação (indicada pela seta pontilhada).....	58
Esquema 23. Representação do equilíbrio existente entre a cianoidrina (produto da reação de RCE) e o aldeído correspondente.....	59
Esquema 24. Resolução cinética enzimática do acetato de mandelonitrila (40) em escala preparativa.....	61
Esquema 25. Resolução cinética dinâmica da mandelonitrila (40a).....	62
Esquema 26. Síntese dos derivados 48 e 49 a partir do composto 40	63
Esquema 27. Rota sintética para a obtenção de ácido mandélico (48) na forma opticamente ativa.....	65
Esquema 28. Derivatização do ácido mandélico (48) ao composto 48a	65
Esquema 29. Síntese do composto 50 a partir do composto 49	67
Esquema 30. Síntese dos compostos 51 e 52	67
Esquema 31. Possíveis formas iônicas do composto 52	67
Esquema 32. Tentativa de redução do composto 40 para obtenção do aminoálcool 53	68
Esquema 33. Mecanismo da reação de redução do composto 40 dando origem ao álcool benzílico (54).....	68
Esquema 34. Tentativa de hidrogenação do composto 40 para obtenção do aminoálcool 53	68
Esquema 35. Reação de acetólise do composto 40 mediada por paládio.....	69
Esquema 36. Reação de redução do composto 40 levando a formação dos compostos 54 (31%), 56 (7%) e 53 (9%) (abundância relativa determinada via CG-EM).....	69
Esquema 37. Tentativa de hidrogenação do composto 40a ao aminoálcool 53	70
Esquema 38. Redução do composto 40a ao aminoálcool 53 utilizando solução de LiAlH ₄ como agente redutor.....	70
Esquema 39. Redução do composto 40a ao aminoálcool 53 em fluxo contínuo.....	74
Esquema 40. Estratégia retrosintética para a preparação do composto 57	74
Esquema 41. Metodologias aplicadas para a síntese do aldeído 58	75
Esquema 42. Obtenção do aldeído não substituído (benzaldeído, 32) na rota empregada para a síntese do composto 58	76
Esquema 43. Metodologias utilizadas para a síntese do composto 57	76


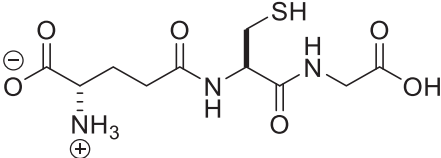

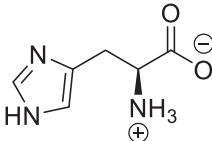
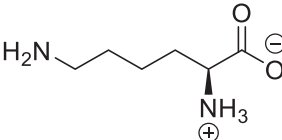

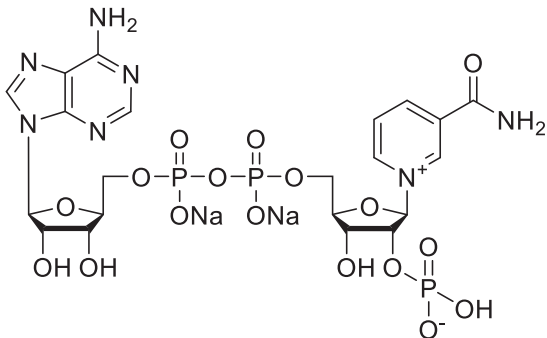
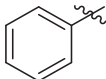

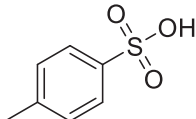
Esquema 44. Reação do aldeído 58 com metabissulfito de sódio levando à formação do sal de bissulfito 64	77
Esquema 45. Adição de cianeto ao aldeído 58 seguida pela acetilação <i>in situ</i> , levando a formação do composto 57	77
Esquema 46. Derivatização do racemato do composto 57 a uma série de selenetos polifuncionalizados	81
Esquema 47. Síntese do α -hidroxiéster 66 a partir do composto 57	81
Esquema 48. Produtos obtidos na reação de hidrólise [A] e hidrólise + esterificação [B] do composto 57	82
Esquema 49. Síntese do α -hidroxiácido 22 a partir dos compostos 20 e 23	84
Esquema 50. Síntese do diéster 69 a partir do α -hidroxiéster 66	86
Esquema 51. Síntese do diol 70 a partir do α -hidroxiéster 66	88
Esquema 52. Síntese do álcool benzílico 71 a partir do aldeído 58	89
Esquema 53. Estruturas químicas do radical DPPH e da sua forma reduzida DPPH-H ..	91

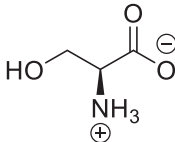

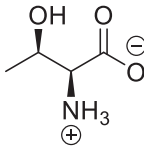

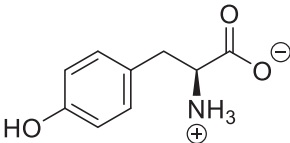
LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resolução cinética enzimática da mandelonitrila (40a) empregando diferentes solventes	48
Tabela 2. Resolução cinética enzimática da mandelonitrila (40a) a diferentes temperaturas	49
Tabela 3. Resolução cinética enzimática da mandelonitrila (40a) empregando diferentes biocatalisadores	51
Tabela 4. Resolução cinética enzimática do acetato de mandelonitrila (40) empregando diferentes nucleófilos	54
Tabela 5. Resolução cinética enzimática do acetato de mandelonitrila (40) em diferentes temperaturas	55
Tabela 6. Resolução cinética enzimática dos ésteres de cianoidrina (40-47) em batelada e fluxo contínuo	57
Tabela 7. Estratégias de síntese do ácido mandélico (48) a partir da mandelonitrila (40a)	64
Tabela 8. Redução da mandelonitrila (40a) em fluxo contínuo	71
Tabela 9. Investigação do efeito do excesso de LiAlH_4 na redução da mandelonitrila (40a)	73
Tabela 10. Resolução cinética enzimática do composto 57 em batelada e fluxo contínuo	79
Tabela 11. Valores de velocidade inicial para a reação com peróxido de hidrogênio e tiofenol empregando diferentes catalisadores	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Acetila	
Ar	Arila	
Arg	Arginina	
Asp	Ácido aspártico	
<i>n</i>-Bu	<i>n</i> -butila	
c	Conversão	
CCD	Cromatografia em camada delgada	
CG	Cromatografia gasosa	
Cys	Cisteína	
d	Dupleto	
DCM	Diclorometano	
dd	Duplo dupleto	
DIPE	Éter diisopropílico	
DIPEA	Diisopropil etilamina	
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina	
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazilo	
<i>E</i>	Razão enantiomérica	
e.e.	Excesso enantiomérico	
EM	Espectrometria de massas	
ERO	Espécie reativa de oxigênio	

Et	Etila	
Eq	Equivalente	
f	Vazão	
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	
GPx	Glutathione peroxidase	
GR	Glutathione reductase	
GSH	Glutathione	
Hex	Hexila	
His	Histidina	
HNL	Hidroxinitrila liase	
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (orbital ocupado de mais alta energia)	
Lys	Lisina	
m	Multiplete	
Me	Metila	
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina	
PE	Ponto de ebulição	
PF	Ponto de fusão	
Ph	Fenila	
n-Prop	n-propila	
PTSA	Ácido p-toluenossulfônico	
q	Quarteto	
RCD	Resolução cinética dinâmica	
RCE	Resolução cinética enzimática	

RMN	Ressonância magnética nuclear	
s	Simpleto	
Ser	Serina	
t	Tempo	
t	Tripleto	
t.a.	Temperatura ambiente	
THF	Tetraidrofurano	
Thr	Treonina	
TMS	Trimetilsilila	
Tyr	Tirosina	
Z	Número atômico	

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	ii
RESUMO.....	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE ESQUEMAS	ix
LISTA DE TABELAS.....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xiii
1. INTRODUÇÃO	22
1.1. O ELEMENTO SELÊNIO	22
1.2. CIANOIDRINAS	31
1.2.1. Obtenção de cianoidrinas opticamente ativas via catálise assimétrica.....	33
1.2.2. Obtenção de cianoidrinas opticamente ativas via biocatálise	35
1.2.2.1. Resolução cinética enzimática (RCE) de cianoidrinas	37
1.3. REAÇÕES EM FLUXO CONTÍNUO	42
2. OBJETIVOS	45
2.1. OBJETIVO GERAL	45
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	46
3.1. TRIAGEM INICIAL COM COMPOSTOS NÃO-SELENILADOS.....	46
3.2. REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA (RCE).....	47
3.2.1. Via reação de acilação.....	47
3.2.1.1. Influência do solvente	48
3.2.1.2. Influência da temperatura	49
3.2.1.3. Influência do biocatalisador.....	50
3.2.1.4. Reação de RCE da mandelonitrila (40a) em fluxo contínuo	52
3.2.2. Via reação de deacilação.....	53
3.2.2.1. Influência do nucleófilo	53
3.2.2.2. Influência da temperatura	54
3.2.2.3. Reação de RCE do acetato de mandelonitrila (40) em fluxo contínuo	55
3.2.2.4. Reação de RCE dos ésteres de cianoidrina 41-47 em fluxo contínuo	57
3.4. REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA DINÂMICA (RCD)	61

3.3.	SÍNTESE DOS DERIVADOS DO ACETATO DE MANDELONITRILA (40).....	63
3.3.1.	Síntese do ácido mandélico (48), mandelato de metila (49) e feniletano-1,2-diol (50)	63
3.3.2.	Síntese da 2-amino-2-fenilacetoneitrila (51) e do ácido 2-amino-2-fenilacético (52)	67
3.3.3.	Síntese do 2-amino-1-feniletanol (53)	67
3.4.	SÍNTESE DAS SUBSTÂNCIAS SELENILADAS	74
3.4.1.	Síntese do acetato de 4-(fenilselenil)mandelonitrila (57)	74
3.5.	RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA (RCE) DO COMPOSTO 57 EM BATELADA E FLUXO CONTÍNUO	79
3.6.	SÍNTESE DOS SELENETOS POLIFUNCIONALIZADOS DERIVADOS DO COMPOSTO 57.....	81
3.6.1.	Síntese do 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (66).....	81
3.6.2.	Síntese do ácido 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acético (67)	84
3.6.3.	Síntese do 2-acetoxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (69)	86
3.6.4.	Síntese do 1-(4-(fenilselenil)fenil)etano-1,2-diol (70).....	88
3.6.5.	Síntese do (4-(fenilselenil)fenil)metanol (71).....	89
3.7.	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE	90
4.	CONCLUSÃO	94
5.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	95
5.1.	INFORMAÇÕES GERAIS.....	95
5.2.	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO	97
5.2.1.	Síntese dos ésteres de cianidrina 40-44 e 47	97
5.2.2.	Síntese dos ésteres de cianidrina 45 e 46	100
5.2.3.	Síntese dos derivados do acetato de mandelonitrila (40).....	101
5.2.3.1.	Síntese da mandelonitrila (40a)	101
5.2.3.2.	Síntese do ácido mandélico (48).....	102
5.2.3.2.1.	Via hidrólise do acetato de mandelonitrila (40).....	102
5.2.3.2.2.	Via hidrólise da mandelonitrila (40a) opticamente ativa	102
5.2.3.2.3.	Determinação do excesso enantiomérico do ácido mandélico (48) opticamente ativo	103
5.2.3.3.	Síntese do mandelato de metila (49)	103
5.2.3.4.	Síntese do feniletano-1,2-diol (50)	104
5.2.3.5.	Síntese da 2-amino-2-fenilacetoneitrila (51).....	105
5.2.3.6.	Síntese do ácido 2-amino-2-fenilacético (52)	105
5.2.3.7.	Síntese do aminoálcool 53.....	106
5.2.3.7.1.	Modo batelada	106
5.2.3.7.2.	Modo fluxo contínuo.....	107
5.2.4.	Síntese do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano (60).....	109
5.2.5.	Síntese do 2-(4-(fenilselenil)fenil)-1,3-dioxolano (61)	109
5.2.6.	Síntese do 4-(fenilselenil)benzaldeído (58)	110
5.2.7.	Síntese do acetato de 4-(fenilselenil)mandelonitrila (57)	111
5.2.8.	Síntese do 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (66).....	112

5.2.9.	Síntese da 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetonitrila (65).....	113
5.2.10.	Síntese do ácido 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acético (67)	114
5.2.11.	Síntese do 2-acetoxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (69)	115
5.2.12.	Síntese do 1-(4-(fenilselenil)fenil)etano-1,2-diol (70).....	115
5.2.13.	Síntese do (4-(fenilselenil)fenil)metanol (71).....	116
5.3.	REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA (RCE).....	117
5.3.1.	Modo batelada	117
5.3.1.1.	RCE da mandelonitrila (40a) via acilação	117
5.3.1.2.	RCE dos ésteres de cianoidrina 40-47 via deacilação	117
5.3.2.	Modo fluxo contínuo.....	118
5.3.2.1.	RCE da mandelonitrila (40a) via acilação	118
5.3.2.2.	RCE dos ésteres de cianoidrina 40-47 via deacilação	119
5.3.2.3.	RCE do acetato de mandelonitrila (40) em escala preparativa.....	119
5.3.3.	Determinação da configuração absoluta dos produtos da reação de RCE.....	119
5.3.4.	Resolução cinética enzimática (RCE) do acetato de 4-(fenilselanil)mandelonitrila (57) em batelada e fluxo contínuo.....	121
5.4.	DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS DE ENANTIOSSELETIVIDADE DAS REAÇÕES DE RCE.....	121
5.5.	DETERMINAÇÃO DO PARÂMETRO DE PRODUTIVIDADE	121
5.6.	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DOS ORGANOSSELENETOS 57, 58, 61, 65-67, 69-71	122
5.6.1.	Via método DPPH.....	122
5.6.2.	Via reação com H ₂ O ₂	122
REFERÊNCIAS		123
MATERIAL SUPLEMENTAR		143

1. INTRODUÇÃO

1.1. O ELEMENTO SELÊNIO

A descoberta do elemento selênio (Se) é considerada por muitos pesquisadores um caso típico de serendipidade, protagonizado pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius em 1817 ao se interessar por sedimentos formados nas câmaras de chumbo onde era feita a síntese de ácido sulfúrico em Gripsholm, na Suécia.^{1,2} Inicialmente, a identidade desse resíduo foi atribuída ao elemento telúrio, sendo o material bruto denominado de “minério de telúrio sueco”.³ Posteriormente, a análise do resíduo em questão mostrou se tratar de um novo elemento. Segundo Trofast,⁴ na ocasião da identificação desse novo elemento, Berzelius declarou:

“Eu, para marcar suas propriedades similares às do elemento telúrio, o nomeio selênio, do grego $\Sigma\epsilon\lambda\eta\acute{\nu}\eta$, lua (deusa). Ademais, este é intermediário entre enxofre e telúrio, tendo quase mais características do enxofre do que do telúrio.”

Berzelius estava certo, e o elemento selênio foi incluído no grupo 16 da tabela periódica entre os elementos enxofre e o telúrio. Algumas propriedades dos calcogênios enxofre, selênio e telúrio estão apresentadas no Quadro 1 mostrando a maior similaridade do selênio com o enxofre do que com o telúrio.

Quadro 1. Algumas propriedades físico-químicas dos elementos enxofre, selênio e telúrio⁵

Nome	Símbolo	Z	Massa molar / g mol ⁻¹	P.F. / °C	P.E. / °C	Densidade / g cm ⁻³	Forma natural*
Enxofre	S	16	32,06	115	445	2,09	Sólido amarelo não-metálico
Selênio	Se	34	78,96	220	685	4,79	Sólido cinza não-metálico
Telúrio	Te	52	127,60	450	990	6,25	Metalóide prateado

* Aparência e estado do elemento a 25 °C e 1 atm

O selênio pode ser encontrado em quatro diferentes estados de oxidação: -2, 0, +4 e +6, sendo estes dois últimos considerados hipervalentes,⁶ e na forma de diversas espécies orgânicas e inorgânicas (Figura 1).

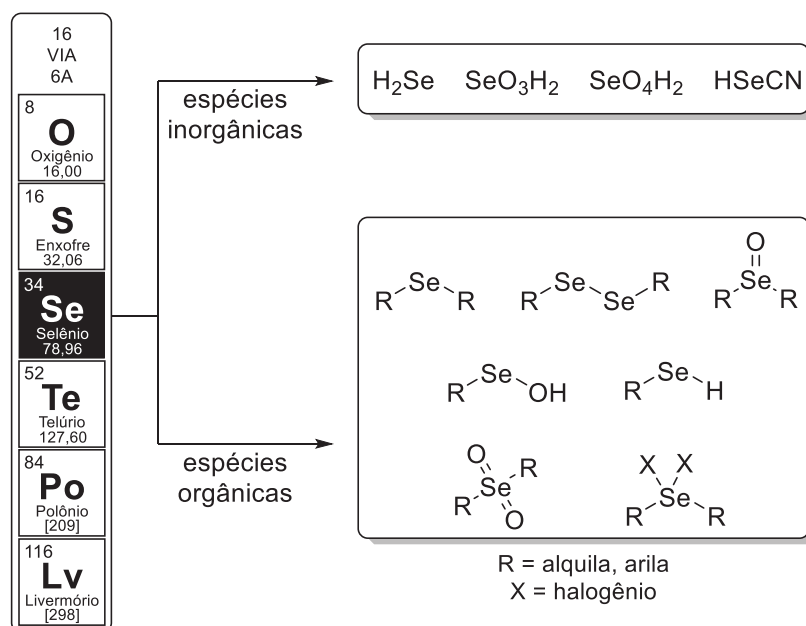


Figura 1. Exemplos de espécies inorgânicas e orgânicas de selênio

Na natureza, o elemento Se é encontrado como uma impureza em vários mineirais, normalmente substituindo pequenas quantidades de enxofre, estando presente na forma de sais inorgânicos, principalmente selenetos.⁷

Apesar da diversidade de espécies de selênio existentes e sua similaridade química com o enxofre, compostos contendo o elemento selênio foram pouco estudados nos primeiros anos após a descoberta do elemento. A resistência ao estudo de compostos contendo selênio deveu-se à má reputação associada ao odor desagradável de compostos selenilados alifáticos de baixa massa molar e, equivocadamente, associada à uma possível toxicidade. Arne Fredga,⁸ pioneiro da química orgânica envolvendo o elemento selênio, ao entrar em contato com estes compostos, comentou: "... o odor altamente desagradável destes compostos pode ser desencorajador. Os compostos de enxofre têm uma má reputação a este respeito, mas os análogos de selênio são piores."

Comentários como este acerca do odor de compostos contendo selênio foram difundidos entre a comunidade científica e a química envolvendo o elemento selênio permaneceu adormecida até meados de 1930, como pode ser visto na Figura 2, construída a partir de uma busca na literatura empregando o termo selênio, e que apresenta o número de publicações desde a primeira publicação em 1870 até o ano de 2018.

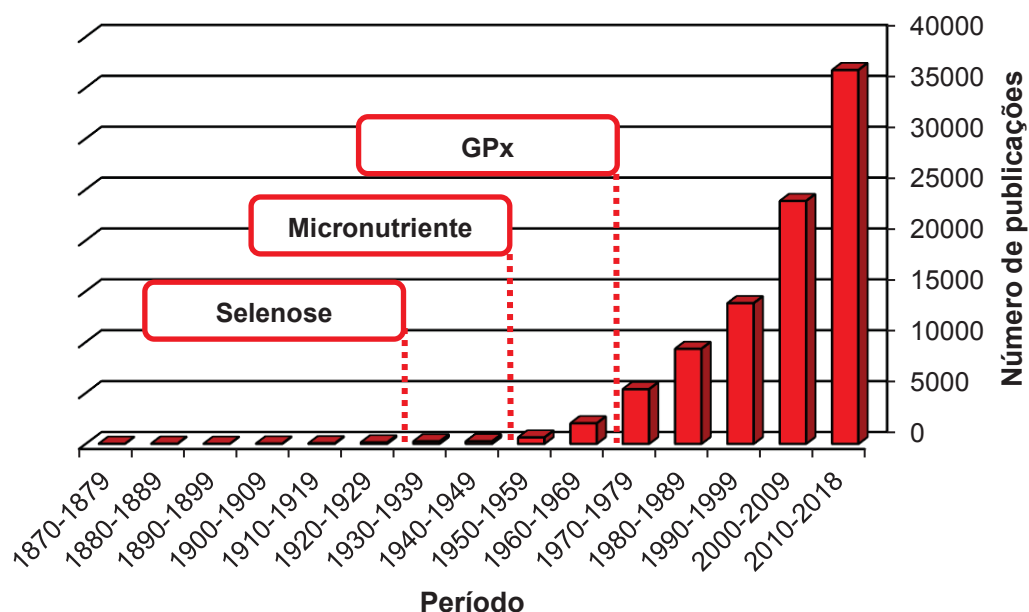


Figura 2. Publicações por período contendo a palavra-chave selênio*

A partir de 1935 a química do elemento selênio começa a ser estudada com a descoberta de que o selênio era causador da doença selenose. Essa doença é causada pelo acúmulo de selênio em animais, podendo levar à perda de cascos, pelos e chifres em animais, assim como a queda de cabelo, pelos e unhas em humanos.^{2,9}

Em 1957, o selênio foi descrito como um micronutriente essencial para aves e mamíferos¹⁰ e, a partir de então, o foco principal das pesquisas científicas foram as propriedades biológicas dos compostos contendo este elemento. Com isso, estudos acerca da ingestão de alimentos contendo selênio começaram a ser feitos e relacionados com possíveis disfunções orgânicas. Nesse sentido, a ingestão de selênio recomendada é de ao menos 50 µg dia⁻¹ para evitar doenças associadas à deficiência deste elemento no organismo,¹¹ tal como a doença de Keshan e a de Kashin-Beck,¹² no entanto, a ingestão de mais de 900 µg dia⁻¹ de selênio pode causar selenose.^{12,13} É importante ressaltar que a selenose é reversível, ou seja, assim que a ingestão de selênio é normalizada os sintomas desaparecem, no entanto, os danos causados pela deficiência de selênio no organismo são irreversíveis.

Posteriormente, em 1973, a atenção da comunidade científica voltou-se novamente ao elemento selênio com a descoberta de que este calcogênio compunha o sítio catalítico das enzimas glutatona peroxidases na forma do aminoácido L-selenocisteína (Figura 3).¹⁴

* Busca realizada na plataforma Scopus utilizando o termo *selenium* para busca em título, palavras-chave e resumo. Acessado em 01 de abril de 2019.

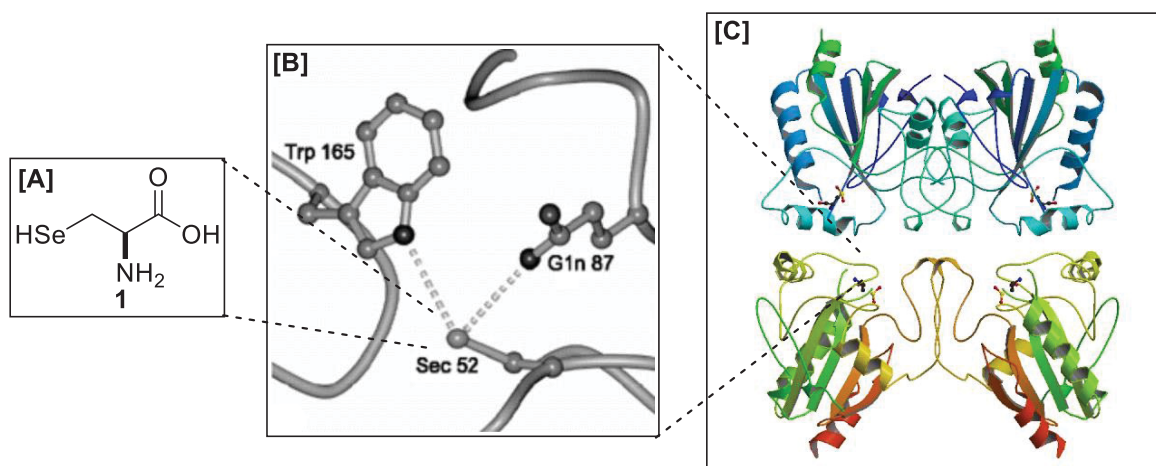
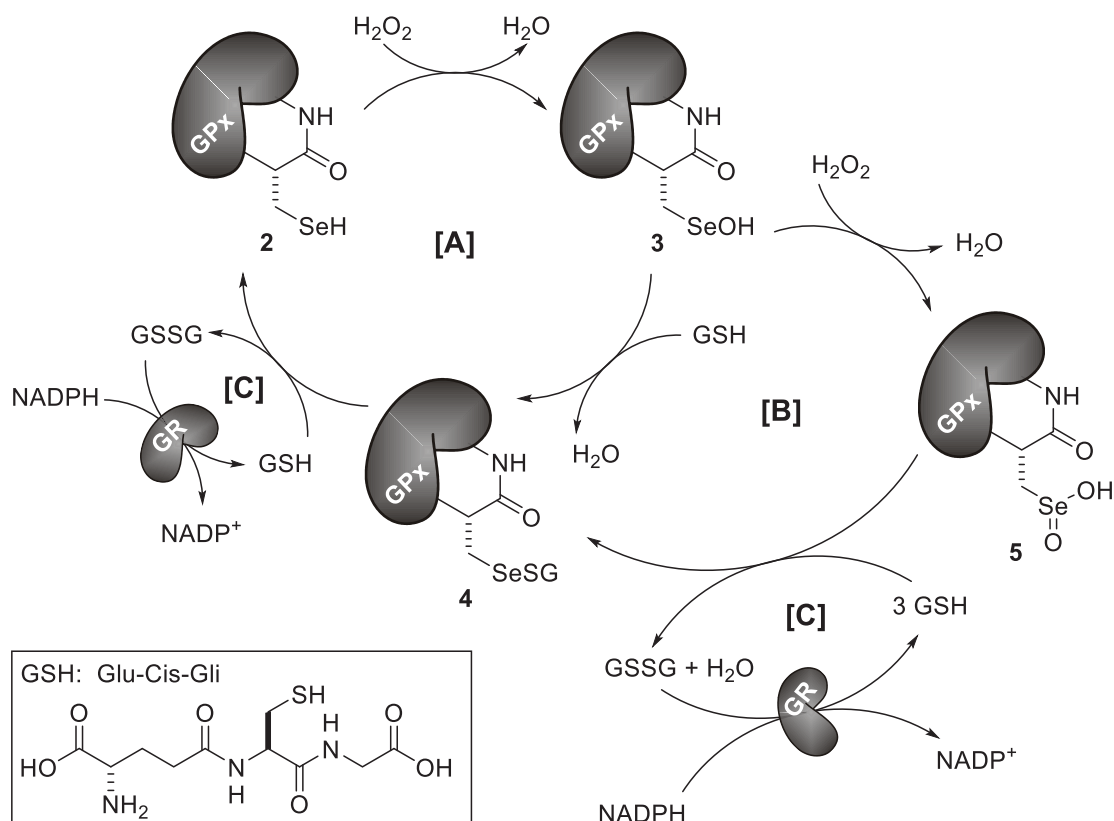


Figura 3. Estruturas do aminoácido L-selenocisteína (**1**) na forma livre [A], da tríade catalítica¹⁵ [B] e de uma glutathione peroxidase tipo 1 [C]

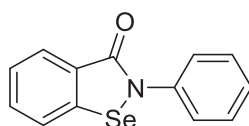
As glutathione peroxidases (GPx) são enzimas que atuam na eliminação de espécies reativas de oxigênio (EROs) do organismo, reduzindo peróxidos, de hidrogênio e orgânicos, utilizando o tripeptídeo glutathione (GSH) como cofator.¹⁶ O mecanismo de ação das GPx está ilustrado no Esquema 1 e envolve inicialmente a oxidação do selenol **2**, por meio da reação com um peróxido, levando ao ácido selenênico **3**. Este reage com uma molécula de glutathione (GSH), liberando uma molécula de água e levando a formação do sulfeto de selenenila **4**. Uma segunda molécula de glutathione reage com **4** regenerando a forma ativa da enzima (selenol **2**) (Esquema 1 – [A]). Quando a concentração de peróxido é mais alta que a de glutathione (GSH), o ácido selenênico **3** pode sofrer novamente oxidação e levar ao ácido selenínico **5**. Neste segundo ciclo catalítico, o ácido selenínico necessita de 3 equivalentes do cofator glutathione para levar a formação do sulfeto de selenenila **4** (Esquema 1 – [B]), retornando ao ciclo catalítico inicial. O dissulfeto de glutathione (GSSG) formado durante o ciclo catalítico é reduzido novamente à glutathione (GSH) por uma glutathione redutase (GR), dependente de NADPH (Esquema 1 – [C]).¹⁷



Esquema 1. Ciclos catalíticos das glutatona peroxidases (GPx) para a redução de peróxido de hidrogênio e de regeneração da glutatona (GSH) por glutatona redutases (GR)^{17,18}

Apesar das muitas similaridades químicas entre os elementos enxofre e selênio, a natureza mantém esses dois elementos em suas biomoléculas. Isso porque, apesar de ambos reagirem com EROs, há uma diferença marcante de reatividade no que diz respeito aos potenciais de oxidação e redução. Uma vez que os óxidos de selênio possuem ligação Se-O mais fraca do que em óxidos de enxofre (sulfóxidos), os óxidos de selênio (selenóxidos) podem ser reduzidos ao estado original mais rapidamente.¹⁹

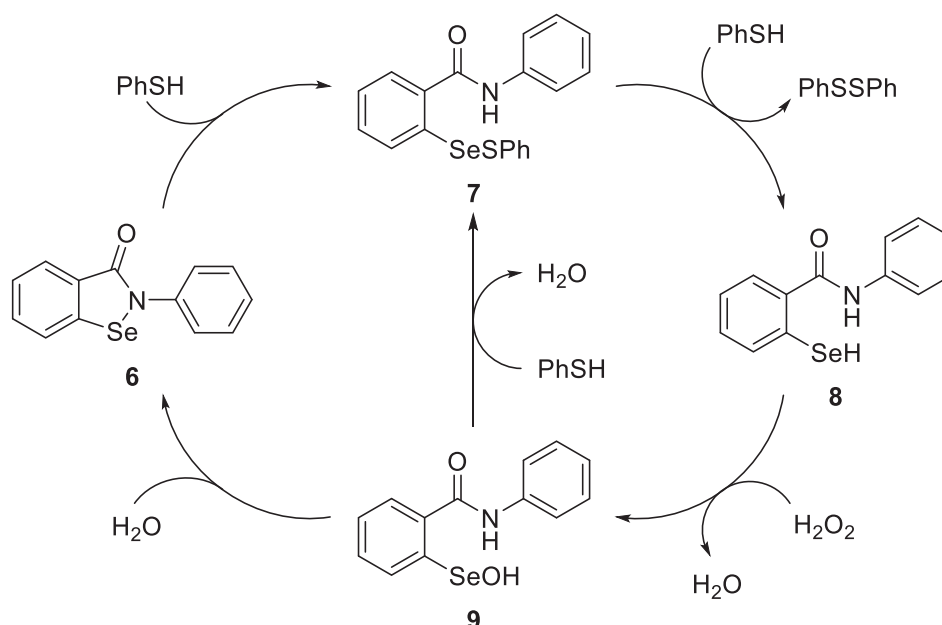
Sendo a L-selenocisteína o aminoácido diretamente envolvido na atividade antioxidante das GPx, se conclui que esta característica está intrinsecamente relacionada às propriedades redox do elemento selênio. Desta forma, em 1984 o primeiro composto de selênio com atividade antioxidante mimética às GPx foi descrito (Figura 4).^{20,21}



6. Ebselen (PZ 51)

Figura 4. Estrutura do primeiro composto mimético das GPx descrito na literatura: Ebselen

O mecanismo de ação do Ebselen, apesar de ter sido extensivamente estudado, foi controverso por muitos anos.²² A proposta mais aceita atualmente está demonstrada no Esquema 2.* Na primeira etapa do mecanismo há a abertura do anel do composto **6** pelo tiol (PhSH), dando origem ao sulfeto de selenenila **7**, o qual reage com uma segunda molécula do tiol (PhSH) levando ao dissulfeto de difenila (PhSSPh) e ao selenol **8**. O selenol **8** então reage com o peróxido presente no meio, liberando uma molécula de água e levando à formação do ácido selenênico **9**. O ebselen **6** pode ser regenerado por meio de uma reação de condensação no composto **9**, retornando ao ciclo catalítico. Em uma outra proposta de ciclo catalítico para ao Ebselen, o ácido selenênico **9** reage com uma outra molécula do tiol, levando ao sulfeto de selenenila **7**. Deve-se ressaltar que, pela segunda proposta, o Ebselen seria somente um agente pró-ativo no que diz respeito ciclo catalítico mimético das GPx.^{17,23}



Esquema 2. Mecanismo de ação do Ebselen (**6**) como mimético das GPx

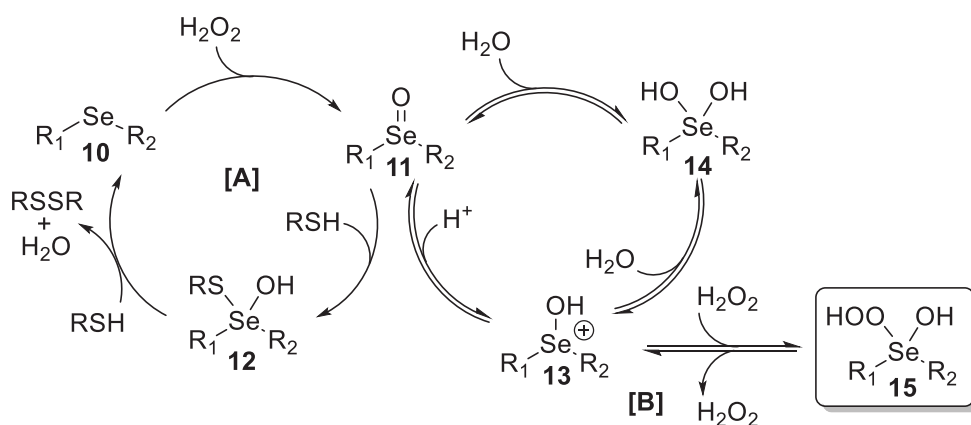
O Ebselen (**6**) é ainda um dos compostos de selênio mais estudado no que diz respeito à atividade antioxidante, no entanto, já se sabe que este composto pode inibir glutathione redutases, impossibilitando a regeneração da glutathione, o que implica na interrupção dos ciclos catalíticos descritos no Esquema 1.²⁴

Na busca por novos miméticos das GPx, várias classes de compostos de selênio foram sintetizadas, tais como derivados do Ebselen,²⁵⁻²⁸ de ciclodextrinas,²⁹⁻³² polímeros,³³

* Nos ensaios *in vitro* para avaliação de uma possível atividade antioxidante de uma determinada substância, a espécie de enxofre do modelo biológico, ou seja, a glutathione, é substituída por benzenotiol (PhSH).

peptídeos,^{34, 35} compostos espiro,^{36, 37} isosselenazolinias,³⁸ selenetos,³⁹⁻⁴⁴ disselenetos,⁴⁵⁻⁵⁶ selenolatos,⁵⁷ selenóxidos,⁵⁸ ácidos selenínicos⁵⁹ dentre outros.

No que diz respeito a classe dos selenetos, um mecanismo de reação diferente daquele proposto para o Ebselen (Esquema 2) foi proposto para explicar a ação mimética desses compostos. Por este mecanismo inicialmente ocorre a oxidação do seleneto (**10**) a um selenóxido (**11**). O selenóxido (**11**) é reduzido novamente ao seleneto (**10**) por meio da reação com duas moléculas de tiol, passando pelo intermediário **12** (Esquema 3 – [A]).⁶⁰⁻⁶² Uma vez que selenóxidos em meio aquoso podem estar em equilíbrio com hidroxiselenanas (**14**) e, ainda, em meio ácido podem levar ao cátion hidroxiselenônio (**13**),^{63,64} uma nova espécie também pode estar presente nesse ciclo catalítico. Esta espécie é o produto da reação do cátion **13** com peróxido de hidrogênio, formando uma hidroxiperidroxiselenurana (**15**), a qual também é um poderoso agente oxidante, sendo até melhor do que o próprio selenóxido (**11**) presente no ciclo catalítico (Esquema 3 – [B]).⁵⁸



Esquema 3. Mecanismo de ação de selenetos como miméticos das GPx

Apesar da grande variedade de classes de compostos contendo Se já descrita na literatura com atividade antioxidante, a atividade biológica *per se* não será suficiente se as propriedades físico-químicas dos compostos não forem adequadas. Assim, estruturas polifuncionalizadas ou que contenham pelo menos um grupo polar podem, por exemplo, aumentar a solubilidade do composto em água, uma propriedade importante para aplicação biológica.⁶⁵

Nesse contexto, na Figura 5 estão apresentadas as estruturas de substâncias polifuncionalizadas ou contendo grupos polares que possuem atividade mimética às GPx. A selenamida **16**, derivada da cânfora, é um agente pró-ativo que dá origem ao selenol **17**, o qual é responsável pela atividade mimética às GPx;⁶⁶ o disseleneto **18** possui uma amina terciária que permite uma coordenação intramolecular com o átomo de selênio, levando ao aumento da atividade;⁶⁷ o selenenato **19**, por sua vez, apresenta uma ligação Se–O e também fortes interações intramoleculares Se···O, que conferem estabilidade ao composto

e não prejudicam sua atividade antioxidante;⁶⁸ o seleneto **20**, derivado do Ebselen, possui um carbono e o nitrogênio hibridizados em sp^2 na posição entre carbonilas, preservando as características desejáveis do Ebselen, tais como a baixa toxicidade e a preservação da ligação Se-C_{aromático} para minimizar fenômenos de extrusão do calcogênio, no entanto, com um aumentado caráter eletrofílico do selênio;⁶⁹ a estrutura **21** refere-se a um disseleneto derivado do aminoácido natural L-fenilalanina;⁷⁰ os selenetos cíclicos **22**,⁷¹ **23**⁷² e **24**⁷³ possuem características interessantes por serem solúveis em água; o disseleneto **25**, derivado do aminoácido alanina (L ou D), utiliza dos grupamentos amino e ácido carboxílico para coordenação intramolecular e apresenta atividade oxidante similar para ambos enantiômeros;⁷⁴ o seleneto **26** possui a função carboxila, que aumenta a reatividade do composto via efeito indutivo e também melhora a solubilidade em solventes próticos;⁷⁵ o composto **27** apresenta uma porção seleno-uréia que confere uma estabilidade adicional ao intermediário ácido selenênico no ciclo catalítico (Esquema 1), aumentando sua atividade antioxidante;⁷⁶ o ácido selenínico **28**, derivado da piridoxina, uma das vitaminas do complexo B6, pode ser facilmente metabolizado pelo organismo por apresentar grupos funcionais já conhecidos;⁷⁷ o disseleneto **29** possui grupos que mimetizam a tríade catalítica das GPx, aumentando a atividade oxidante quando comparado a disselenetos de diarila;⁷⁸ o disseleneto **30** apresenta grupos funcionais amida e ácido carboxílico em sua estrutura, conferindo porções aceptoras e doadoras de ligação de hidrogênio à estrutura e, baseando-se na regra dos 5 de Lipinski,⁷⁹ podem conferir propriedades desejáveis de absorção e permeabilidade celular;⁸⁰ o composto **31** é uma seleno-uréia derivada da norepinefrina, a qual combina diferentes grupos funcionais que apresentam atividade *multi-target*.⁸¹

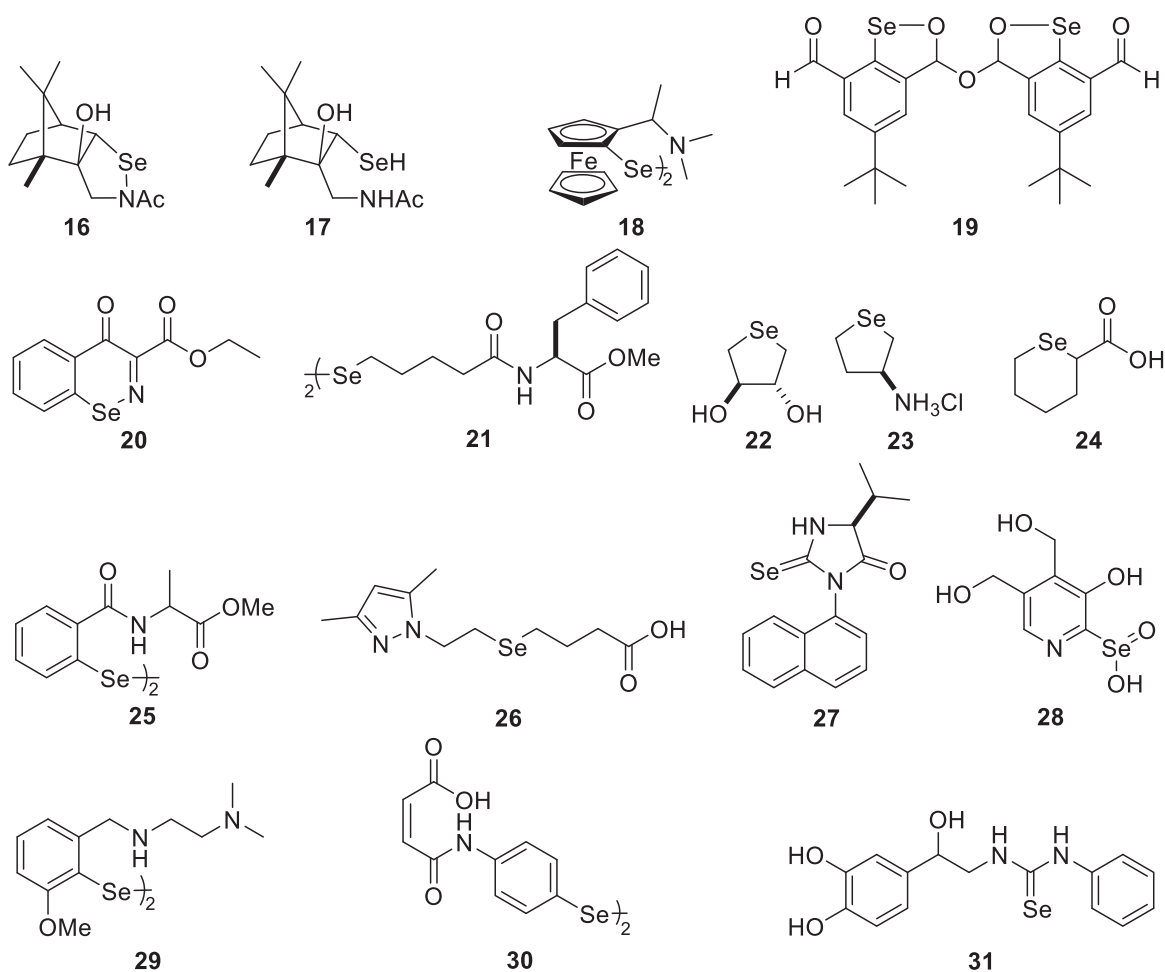


Figura 5. Exemplos de miméticos das GPx contendo grupos polares ou estruturas polifuncionalizadas

Cabe destacar que, para substâncias quirais, é imprescindível que os enantiômeros sejam testados de forma isolada para verificar potenciais diferenças na atividade, visto que, em meios biológicos, enantiômeros podem ter atividades distintas⁸² e, desde 1992, o órgão de regulamentação americano FDA (*Food and Drug Administration*) exige que candidatos a fármacos tenham todos os seus estereoisômeros avaliados separadamente.⁸³

Devido à importância da utilização de estruturas polifuncionalizadas contendo Se visando aplicações biológicas, o desenvolvimento de metodologias para a preparação desses compostos é de fundamental interesse para as áreas de síntese orgânica e química medicinal.

Nesse contexto, uma classe de grande versatilidade sintética é a das cianoidrinas, sendo que as diversas transformações do grupo nitrila permitem o acesso a um grande número de derivados a partir de um mesmo precursor. No entanto, ainda não há relatos na literatura de compostos que contenham a função cianoidrina e o elemento selênio em sua estrutura.

1.2. CIANOIDRINAS

Cianoidrinas (também chamadas de α -hidroxinitrilas) são álcoois substituídos por um grupamento ciano, comumente, contendo ambos os grupamentos (hidroxila e ciano) ligados ao mesmo átomo de carbono.⁸⁴ Estes compostos são derivados da adição nucleofílica do íon cianeto a um aldeído ou cetona.

Nesta reação, o íon cianeto age como nucleófilo, utilizando do átomo de carbono para dar origem à ligação com o eletrófilo. O ataque nucleofílico acontece utilizando-se do orbital HOMO (orbital molecular ocupado de mais alta energia), que é o par de elétrons não-ligante. É importante ressaltar que o ânion cianeto é um nucleófilo bidentado, ou seja, ele pode reagir tanto pelo átomo de N (par de elétrons não-ligante no orbital sp) quanto pelo C (par de elétrons não-ligante no orbital sp). No entanto, em função do átomo de N ser mais eletronegativo, este apresenta orbitais moleculares de mais baixa energia, desta forma, o par de elétrons do átomo de C ocupa um orbital com um maior nível energético, por isso é o HOMO desta reação (Figura 6).⁸⁵

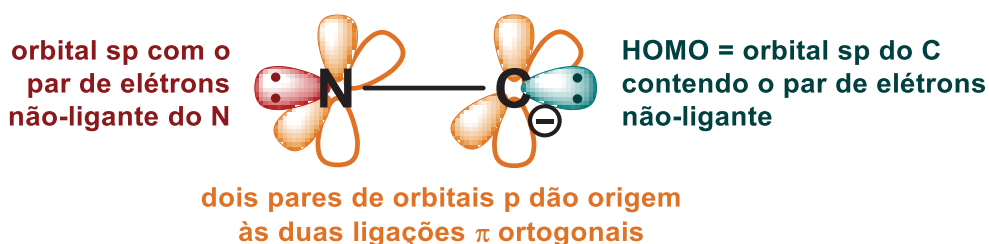


Figura 6. Orbitais do ânion cianeto⁸⁵

Assim, os orbitais envolvidos na reação de adição nucleofílica do ânion cianeto ao composto carbonilado são o orbital HOMO do ânion cianeto (par de elétrons não-ligante do átomo de C) e o orbital π antiligante da carbonila, o qual possui um coeficiente orbitalar maior no átomo de C (Figura 7).

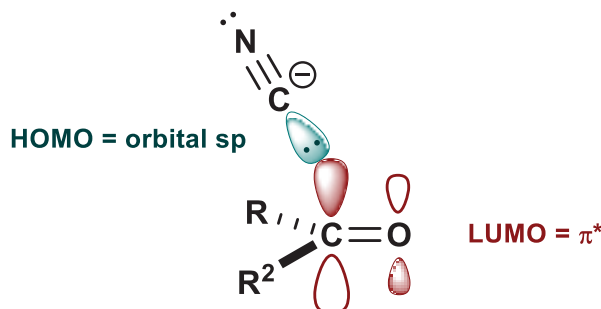
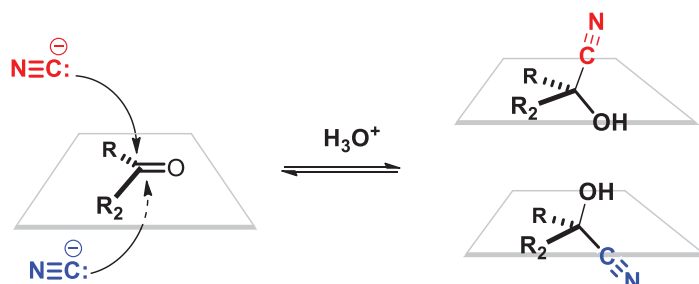


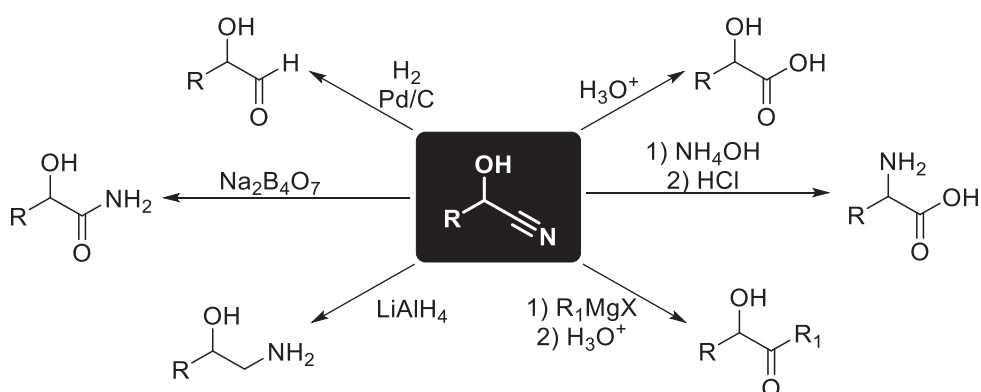
Figura 7. Orbitais envolvidos na reação de adição nucleofílica do ânion cianeto a um composto carbonilado⁸⁵

É importante ressaltar que a função carbonila possui geometria trigonal plana, assim, o ataque do íon cianeto pode ocorrer por ambas as faces. Desta forma, se o composto carbonilado empregado for pró-quiral, a cianoidrina formada será quiral e, na ausência de um indutor de assimetria, o produto será obtido na forma racêmica (Esquema 4).



Esquema 4. Adição de cianeto a um composto carbonilado levando ao racemato da cianoidrina correspondente

A síntese de cianoidrinas a partir de aldeídos gerará, fatalmente, um centro de quiralidade na estrutura (com exceção de cianoidrinas do formaldeído). Este centro de quiralidade pode ser incorporado em estruturas mais complexas por meio de transformações no grupo ciano. Assim, as cianoidrinas podem ser utilizadas como blocos de construção,^{86,87} na síntese de β -aminoálcoois,⁸⁸ α -hidroxiácidos,⁸⁹ α -hidroxicetonas,⁹⁰ α -hidroxiamidas,⁹¹ α -aminoácidos⁹² e outros compostos com alto valor agregado na indústria (Esquema 5).⁹³



Esquema 5. Classes de compostos que podem ser obtidas a partir de cianoidrinas

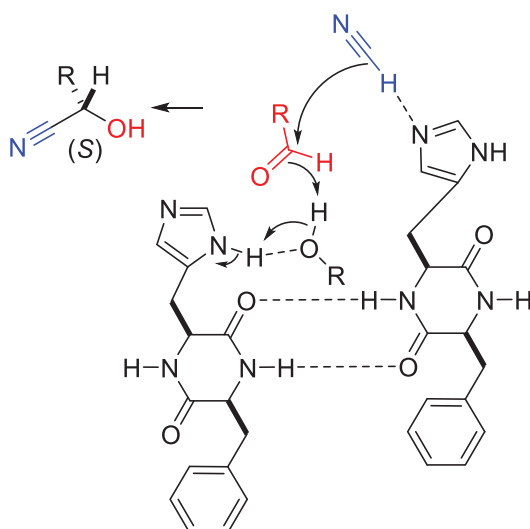
Dentre as principais metodologias para obtenção de cianoidrinas opticamente ativas, destacam-se aquelas que baseiam-se na adição enantiosseletiva de cianeto à carbonila (utilizando complexos metálicos e enzimas), e reações de resolução cinética, empregando enzimas novamente que, em sua grande maioria, são mediadas por lipases.

A vantagem das metodologias que envolvem reações de resolução é que ambos os enantiômeros podem ser obtidos separadamente, com uma conversão ideal de 50%. Por outro lado, nas metodologias de adição assimétrica têm-se uma conversão teórica de 100%, no entanto, somente um enantiômero é obtido preferencialmente. Assim, pode-se escolher a metodologia de acordo com o interesse sintético visando à preparação de um ou de ambos os enantiômeros do precursor, ou seja, uma cianoidrina.

1.2.1. Obtenção de cianoidrinas opticamente ativas via catálise assimétrica

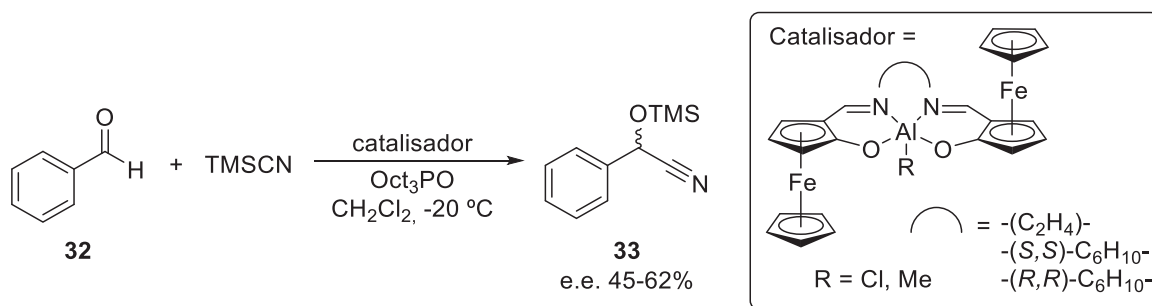
Dentre os métodos de obtenção de cianoidrinas opticamente ativas destacam-se aqueles baseados em reações de adição assimétrica à carbonila mediada por organocatalisadores e complexos metálicos de alumínio,⁹⁴⁻⁹⁸ cobre,⁹⁹ manganês,^{100,101} rutênio,^{102,103} titânio,^{104,105} vanádio,¹⁰⁶⁻¹¹¹ dentre outros exemplos existentes na literatura.^{112,113}

Nessas reações os catalisadores interagem com o composto carbonilado de forma a bloquear uma das faces da carbonila, favorecendo que o ataque do cianeto seja somente pelo outro lado e leve à formação de uma cianoidrina opticamente ativa (Esquema 6).



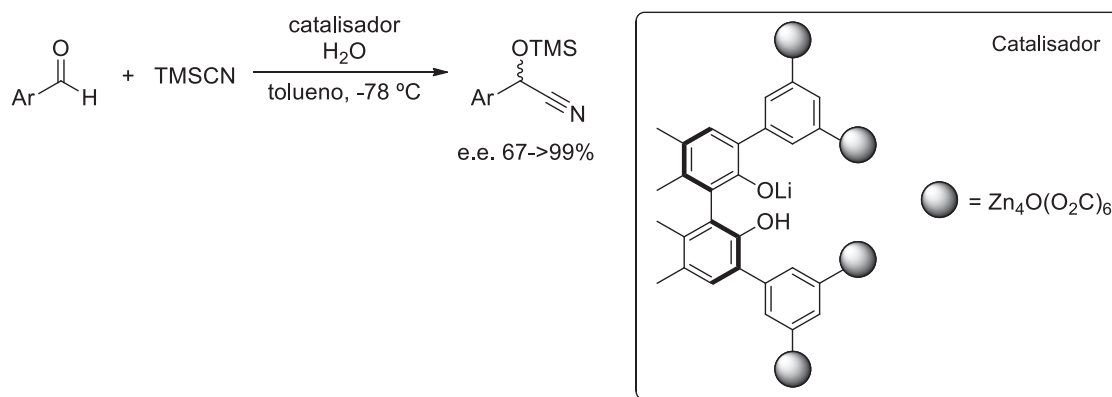
Esquema 6. Representação de uma reação de adição assimétrica de cianeto a um aldeído mediada por um catalisador orgânico¹¹⁴

Um exemplo é o trabalho de Niemeyer e colaboradores¹¹⁵ no qual os autores desenvolveram uma metodologia para a síntese de diversos ligantes derivados de ferroceno. Estes ligantes foram empregados na reação de adição assimétrica de cianeto de trimetilsilano (TMSCN) a benzaldeído (**32**), utilizando óxido de trioctilfosfina (Oct₃PO) em diclorometano (Esquema 7). Os autores observaram que a indução de quiralidade pelos complexos foi similar, do ponto de vista de estereosseletividade, mesmo quando foram empregadas cadeias mais rígidas na ponte entre os nitrogênios, no entanto, os ligantes de etila e (*S,S*)-C₆H₁₀ levaram a formação preferencial da cianoidrina *R* e o ligante (*R,R*)-C₆H₁₀ levou a formação preferencial da cianoidrina *S*. O composto **33** foi obtido com valores de excesso enantiomérico de 45 a 62%, com rendimentos de 65 a 99% em tempos de reação que variaram de 1 a 6 dias.



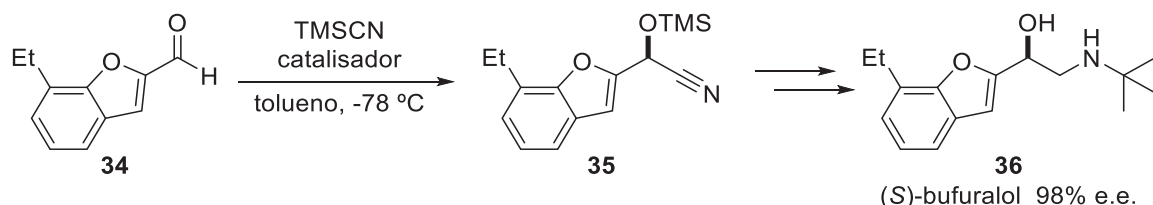
Esquema 7. Reação assimétrica de adição de TMSCN ao benzaldeído (**32**) utilizando complexos metálicos¹¹⁵

Mo e colaboradores¹¹⁶ empregaram estruturas metal-orgânicas com ligantes enantiopuros e também os empregaram na reação de adição assimétrica de cianeto ao benzaldeído e, posteriormente, na síntese de diversas cianoidrinas aromáticas (Esquema 8). Após 3 h de reação, as cianoidrinas correspondentes foram obtidas com excessos enantioméricos de 67 a >99%, com conversões que variaram de <5 a 99%.



Esquema 8. Reação de adição assimétrica de TMSCN a aldeídos aromáticos utilizando complexos metal-orgânicos¹¹⁶

Posteriormente, o mesmo protocolo foi empregado na síntese do (S)-bufuralol (**36**), um bloqueador β -adrenérgico com atividade vasodilatadora. A cianoidrina protegida **35** foi obtida com 99% de excesso enantiomérico e o produto final foi obtido com 98% de excesso enantiomérico após quatro etapas sintéticas sequenciais (Esquema 9).



Esquema 9. Obtenção do (S)-bufuralol (**36**) utilizando catálise assimétrica na primeira etapa reacional¹¹⁶

Além dos métodos que utilizam catálise assimétrica, destaca-se também o emprego de biocatalisadores para obtenção de cianoidrinas opticamente ativas.

1.2.2. Obtenção de cianoidrinas opticamente ativas via biocatálise

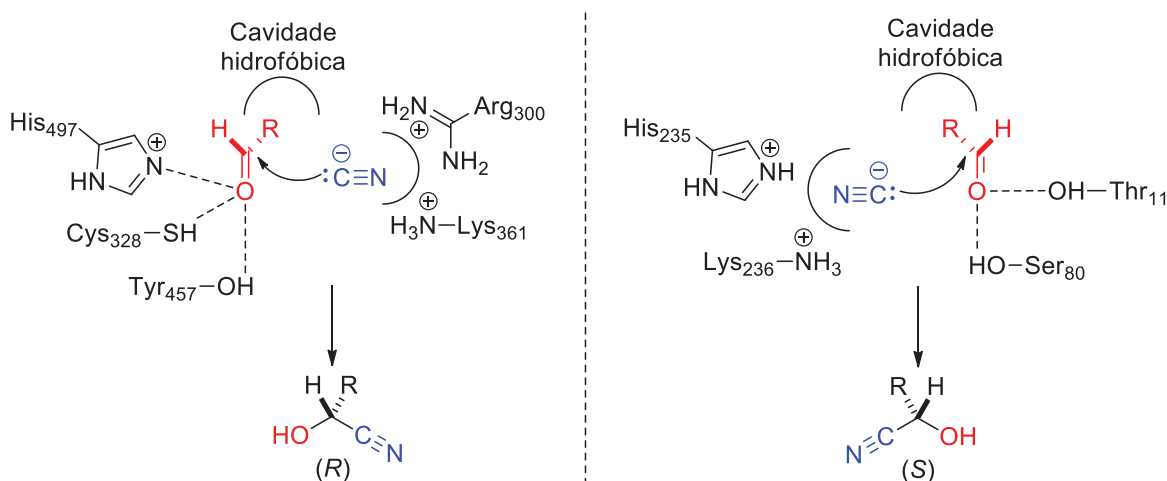
Biocatálise pode ser definida como um processo químico onde enzimas catalisam a biotransformação de compostos orgânicos.¹¹⁷ As vantagens da biocatálise incluem o uso de catalisadores obtidos de fontes renováveis e biodegradáveis, tornando-a econômica e ambientalmente sustentável,¹¹⁸ além do fato de que os biocatalisadores podem apresentar alta quimio- regio- e estereosseletividade.¹¹⁹

Reações biocatalisadas, ou seja, mediadas por enzimas, foram eficientes na obtenção de cianoidrinas opticamente ativas,¹²⁰ sendo empregadas diferentes classes de biocatalisadores para este fim.

Dentre as reações biocatalisadas, destacam-se aquelas que empregam hidroxinitrila liases (HNL) na síntese de cianoidrinas oriundas de cetonas^{121 - 123} e aldeídos.^{124 , 125} Hidroxinitrila liases são enzimas que catalisam a adição assimétrica de cianeto a um composto carbonilado (aldeído ou cetona), levando à cianoidrina correspondente na sua forma opticamente ativa.

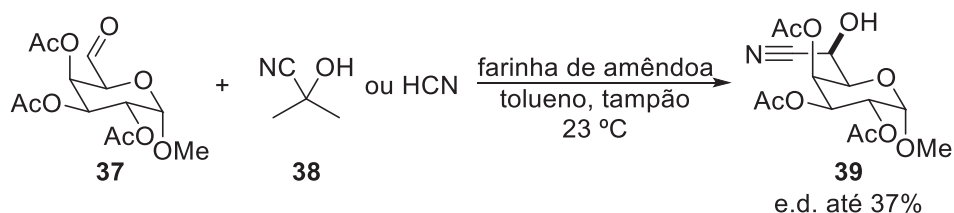
Nas reações mediadas por hidroxinitrila liases, o substrato é posicionado no sítio ativo com a carbonila ativada via ligações de hidrogênio com os aminoácidos da proteína. Os substituintes do centro carbonílico são acomodados em uma cavidade hidrofóbica e o ataque do íon cianeto ocorre pela face oposta da carbonila, sendo que o íon cianeto é estabilizado por resíduos de aminoácidos carregados positivamente.

No Esquema 10 está exemplificado a adição de cianeto mediada por uma hidroxinitrila liase de amêndoa e *Havea brasiliensis*, levando às cianoidrinas (*R*) e (*S*), respectivamente.¹²⁶



Esquema 10. Formação de (*R*)- e (*S*)-cianoidrinas via transformação mediada por hidroxinitrila liases de amêndoa e *Hevea brasiliensis*, respectivamente¹²⁶

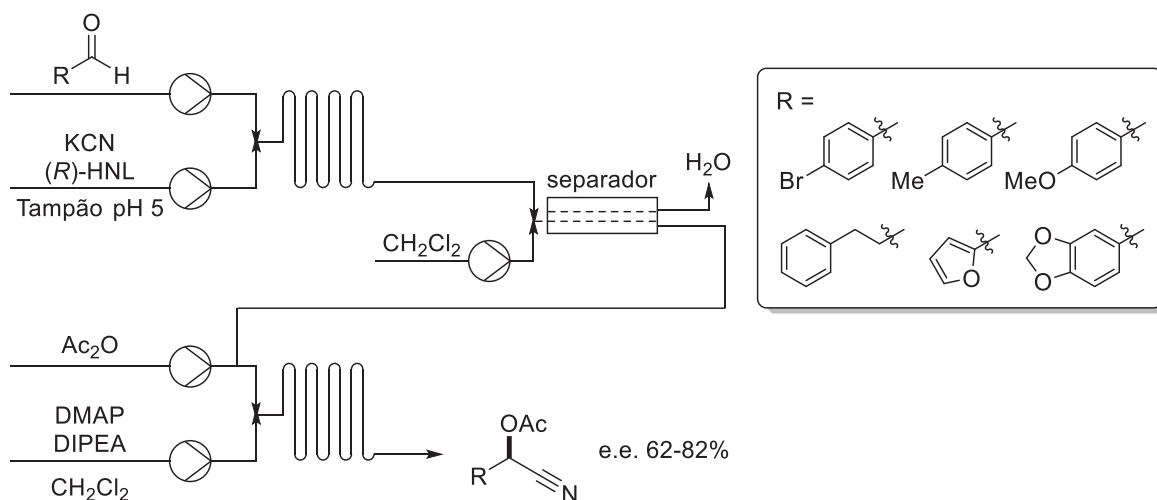
Um exemplo é o trabalho de Hietanen e colaboradores¹²⁷ onde um aldeído derivado de açúcares (**37**) foi empregado como substrato para (*R*)-hidroxinitrila liases (Esquema 11) em uma das etapas da síntese quimio-enzimática de ésteres de cianoidrinas (acetato, butanoato e laureato) derivados de açúcares. Os autores utilizaram farinha de amêndoa como fonte de (*R*)-hidroxinitrila liases e obtiveram a cianoidrina correspondente, após 24 h de reação, com até 37% de excesso diastereoisomérico e 74% de rendimento nesta etapa reacional.



Esquema 11. Obtenção de cianoidrinas derivadas de açúcares via reação mediada por (*R*)-hidroxinitrila liases¹²⁷

Delville e colaboradores¹²⁸ desenvolveram um protocolo para a obtenção de cianoidrinas protegidas em duas etapas de síntese em fluxo contínuo empregando células livres contendo (*R*)-hidroxinitrila liases de *Prunus amygdalus* (amêndoa) como biocatalisador (Esquema 12). Ao final do processo, que levou somente 21 min de reação, os produtos foram obtidos com excessos enantioméricos de 62 a 98% e rendimentos de

38 a 59%. Um ponto importante deste protocolo em fluxo contínuo é que o contato do biocatalisador com HCN, gerado *in situ* e tóxico para as células, foi minimizado.

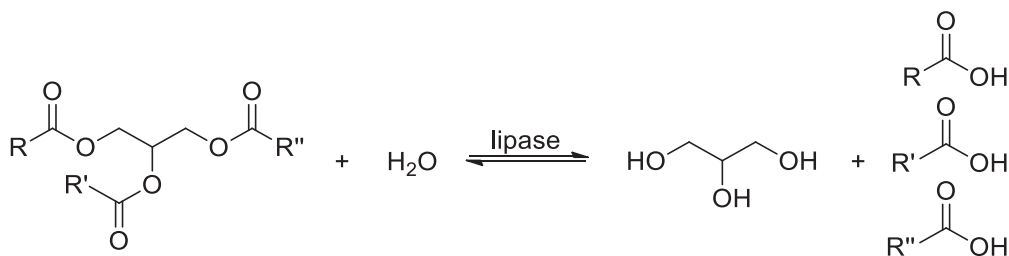


Esquema 12. Obtenção de cianoidrinas protegidas via reação em duas etapas em fluxo contínuo¹²⁸

Outros métodos biocatalíticos para obtenção de cianoidrinas opticamente ativas são baseados em catálise por peptídeos^{129 - 131} e, principalmente, via resolução cinética enzimática (RCE) mediada por lipases.

1.2.2.1. Resolução cinética enzimática (RCE) de cianoidrinas

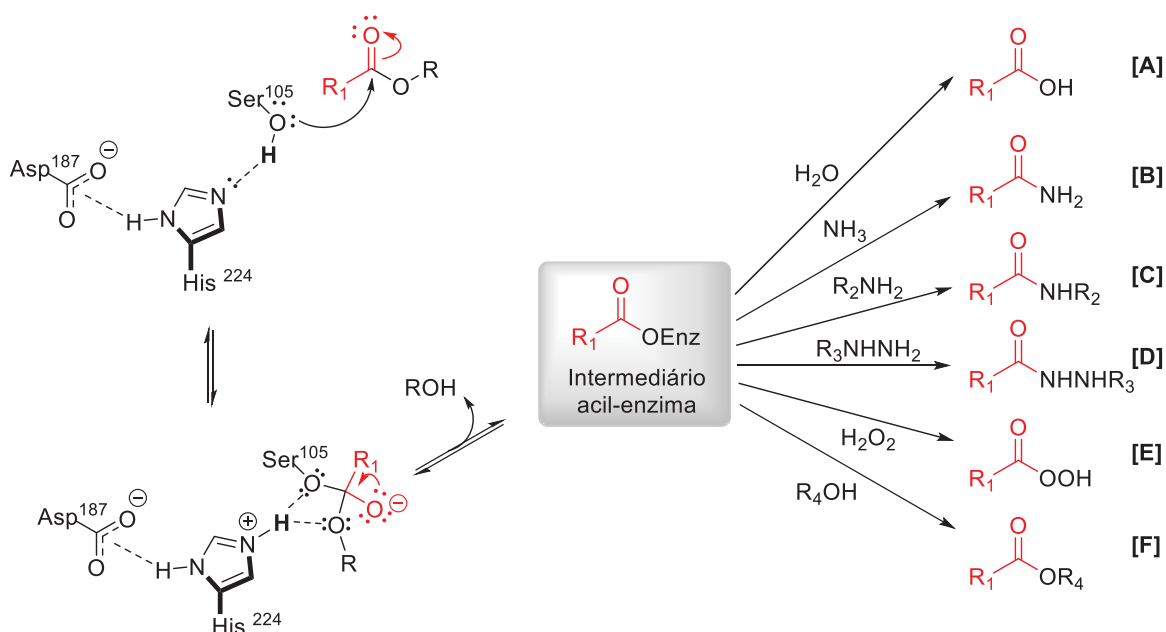
Lipases são enzimas que, em seu ambiente natural, catalisam a reação de hidrólise de triacilglicerídeos aos ácidos graxos correspondentes e glicerol e, em ambientes aquo-restritos, a síntese de triacilglicerídeos (Esquema 13).¹³²



Esquema 13. Hidrólise (reação direta) e síntese (reação inversa) de triacilgliceróis mediadas por lipases

As lipases são amplamente utilizadas em síntese orgânica em reações de RCE de diferentes classes de compostos tais como álcoois, ésteres e aminas, devido à variedade de nucleófilos aceitos nas reações mediadas por essas enzimas.¹³³ Esta classe de enzimas

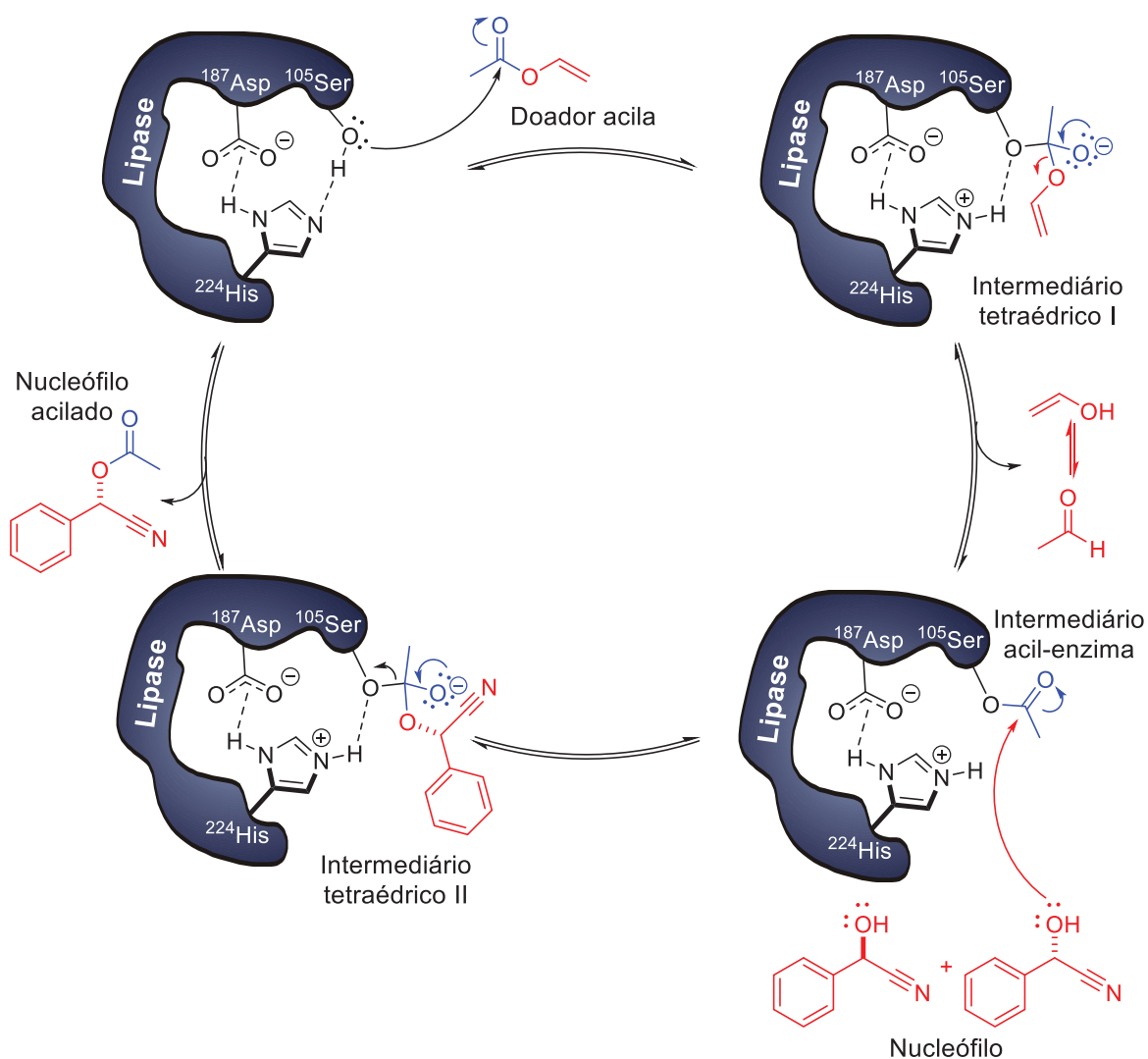
também pode apresentar alta quimio-, regio- e enantiosseletividade, aceita diversos substratos não-naturais, não requer o uso de cofatores, dentre outras vantagens.^{126,126,134,135}



Esquema 14. Diferentes nucleófilos aplicáveis às reações mediadas por lipases em reações de hidrólise [A], amonólise [B], aminólise [C], hidrazinólise [D], formação de perácidos [E] e transesterificação [F]

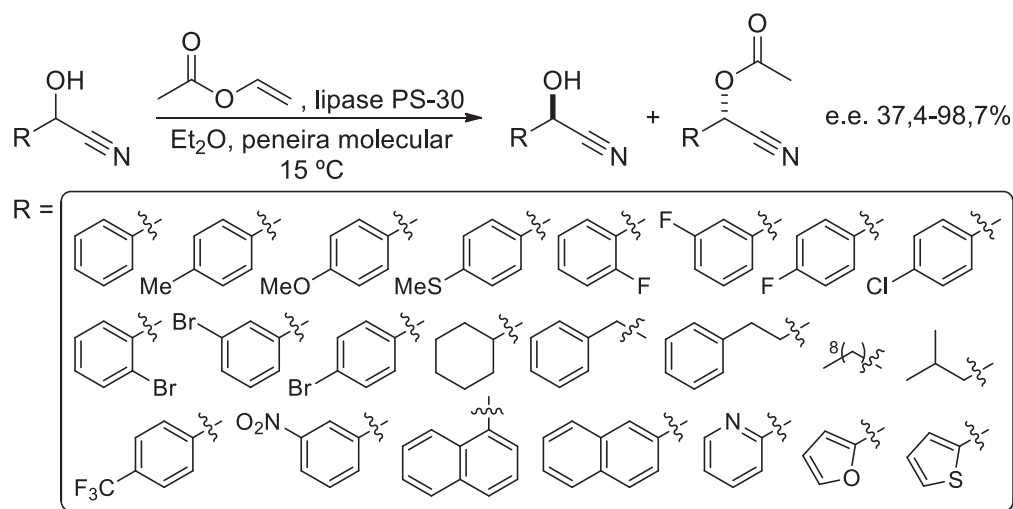
Diversos exemplos de reações de RCE de cianoidrinas são encontrados na literatura, sendo baseados em duas diferentes estratégias: *i*) o uso da cianoidrina como nucleófilo em reações de transesterificação¹³⁶⁻¹⁴² e *ii*) o emprego do éster de cianoidrina como substrato em reações de hidrólise,¹⁴³⁻¹⁴⁸ alcoólise¹⁴⁹⁻¹⁵⁴ e aminólise.¹⁵⁵

Nas reações de acilação mediadas por lipases, a cianoidrina é o nucleófilo responsável pela quebra do intermediário acil-enzima. Desta forma, segundo o mecanismo de ação de lipases (Esquema 15) inicialmente ocorre o ataque do resíduo nucleofílico de serina ao substrato do composto doador acila, neste caso, acetato de vinila. Após a formação do intermediário tetraédrico I, ocorre a formação do intermediário acil enzima após a liberação da porção alcoólica do doador acila, neste caso um enol. Nesta etapa do mecanismo reacional, um dos enantiômeros da mandelonitrila age como nucleófilo no intermediário acil-enzima e assim, após formação e colapso do intermediário tetraédrico II, a tríade catalítica é restaurada com concomitante liberação do composto acilado.



Esquema 15. Mecanismo de acilação da mandelonitrila mediada por lipases, empregando acetato de vinila como doador acila

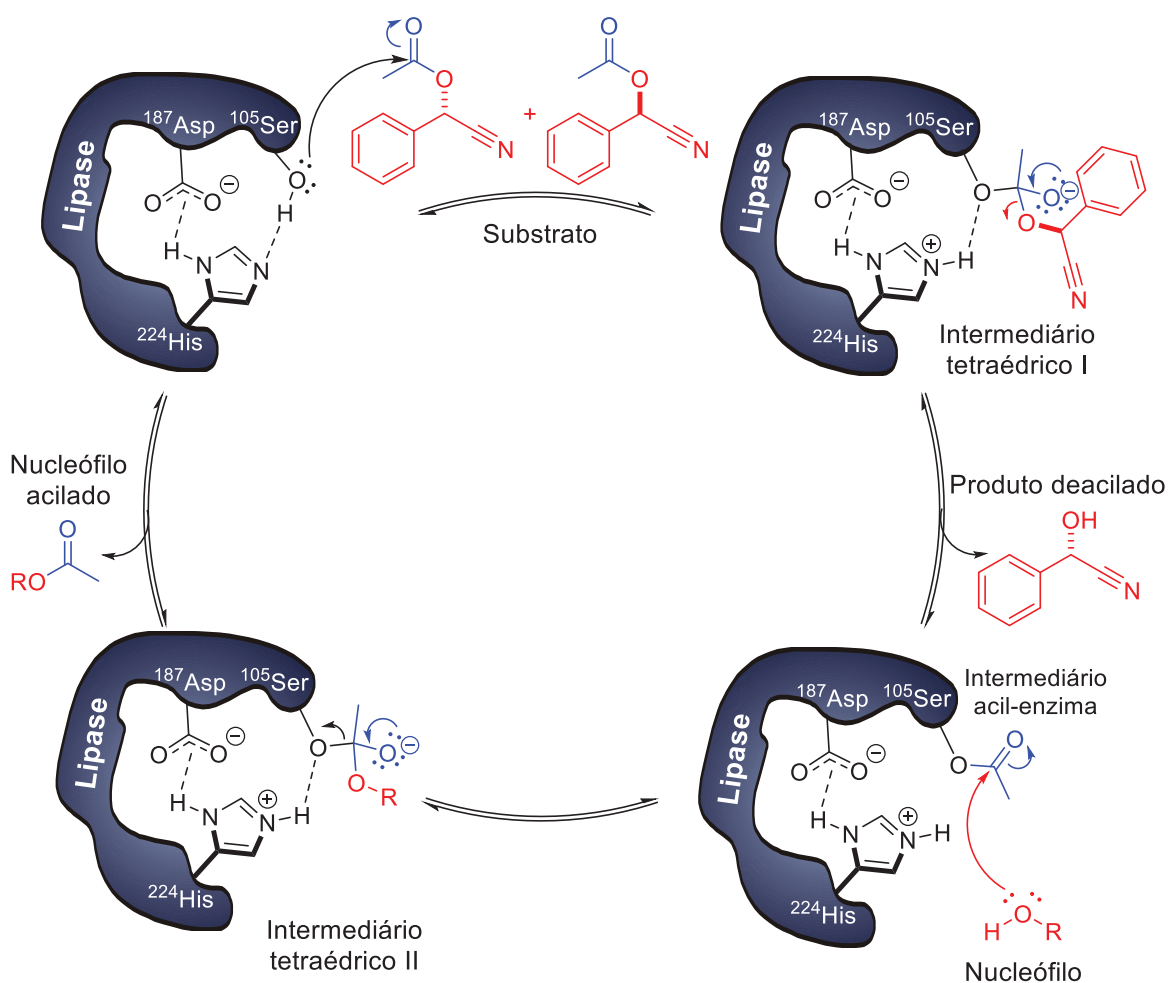
A estratégia de uso da cianidrina como nucleófilo foi adotada por Xu e colaboradores ¹⁵⁶ para a RCE de diversas cianoidrinas aromáticas, alifáticas e heterocíclicas em modo batelada (Esquema 16).



Esquema 16. Resolução cinética enzimática de cianoidrinas via reação de acilação empregando lipase¹⁵⁶

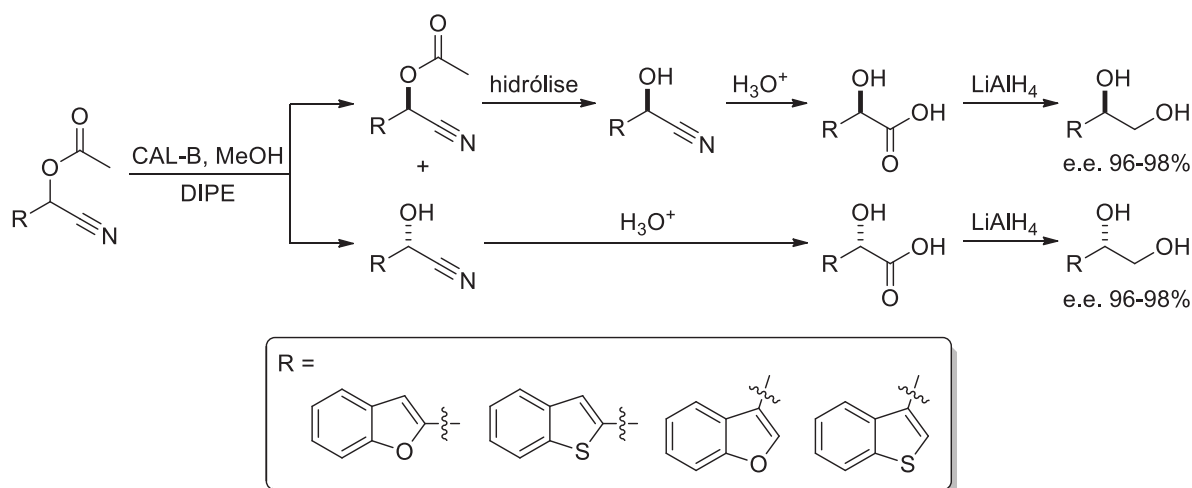
Os autores avaliaram o efeito de diferentes grupos ligados ao centro de quiralidade, empregando cianoidrinas oriundas de aldeídos aromáticos, alifáticos e heterocíclicos. Os produtos acilados correspondentes às cianoidrinas aromáticas foram obtidos com excessos enantiomérico de 37,4 a 98,7%, com conversões entre 11 e 50% e tempos de reação de 23,5 até 50 h. Para os compostos substituídos com heterociclos, os produtos acilados foram obtidos com excessos enantioméricos entre 54,6 e 93,4%, conversões de 11 a 46% e tempos de reação de 21 até 45 h. Os compostos acilados contendo substituintes alifáticos foram obtidos com excessos enantioméricos de 40,8 a 98,4%, conversões entre 45 e 68% e tempos de reação de 20 até 35 h.

Nas reações de deacilação de ésteres de cianoidrinas mediadas por lipases, um dos enantiômeros deste substrato sofre o ataque nucleofílico do resíduo de serina e, após a formação do intermediário tetraédrico I, ocorre a liberação da cianoidrina já na sua forma opticamente ativa e formação do intermediário acil-enzima. Na sequência, a reação entre o intermediário acil-enzima e um nucleófilo presente no meio reacional, leva ao intermediário tetraédrico II que após liberação do nucleófilo acilado restaura a tríade catalítica (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo da reação de deacilação do acetato de mandelonitrila mediada por lipases

Em trabalho realizado por Bencze e colaboradores,¹⁵⁷ ésteres de cianoidrina foram submetidos à reação de RCE empregando metanol como nucleófilo. Os compostos opticamente ativos obtidos nessa etapa reacional foram posteriormente transformados para os 2-hidroxiácidos correspondentes e então reduzidos levando aos dióis correspondentes (Esquema 18).



Esquema 18. Resolução cinética enzimática de ésteres de cianoidrinas e posterior transformação sintética para a obtenção de dióis

Na etapa de RCE, os compostos envolvidos foram obtidos com excessos enantioméricos de 96-98% e 97-98%, respectivamente. Após as transformações sintéticas, foram obtidos dióis opticamente ativos com excessos enantioméricos variando entre 96 e 98%

É interessante ressaltar que, apesar de terem sido obtidos bons valores de excesso enantiomérico nos exemplos encontrados na literatura para a RCE de cianoidrinas em modo batelada, em diversos casos foram necessários tempos de reação muito longos para que conversões satisfatórias e maiores excessos enantioméricos fossem obtidos.

Desta forma, o emprego de sistemas de fluxo contínuo é uma alternativa para se diminuir o tempo das reações de RCE de cianoidrinas.

1.3. REAÇÕES EM FLUXO CONTÍNUO

Apesar dos diversos avanços observados na área de síntese orgânica, por muito tempo as reações foram conduzidas em frascos reacionais similares aos utilizados desde a época da alquimia (Figura 8 – A).^{158, 159} A partir de 1995,¹⁶⁰ a ideia da utilização de sistemas microfluidicos para aplicação em síntese química começa a ser discutida, introduzindo o conceito da química de fluxo e resultando hoje em sistemas altamente automatizados (Figura 8 – B) que podem ser empregados como alternativas aos clássicos frascos reacionais.

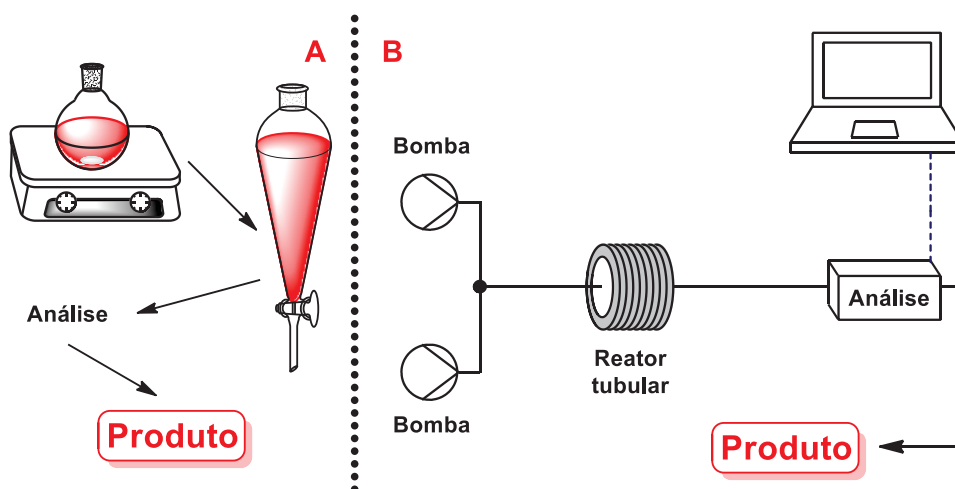


Figura 8. Representação de um processo clássico utilizado em síntese orgânica (A) e de um sistema totalmente automatizado (B)

De uma maneira geral, em reações sob fluxo contínuo os reagentes são bombeados, isolada ou separadamente, através de um reator e a reação ocorre de maneira contínua, sendo o tempo de reação determinado a partir do fluxo empregado e do volume interno do reator (tempo de residência).¹⁶¹

O emprego de fluxo contínuo oferece diversas vantagens quando comparado ao modo convencional (batelada), tais como a alta reprodutibilidade dos resultados, controle mais eficiente dos parâmetros reacionais, aquecimento mais rápido e homogêneo, além da observação de vários princípios de química verde, tais como a redução da geração de resíduos, bem como a diminuição do uso de solventes, maior eficiência energética, dentre outros.¹⁶²⁻¹⁶⁷

Em função dos diversos benefícios observados com a utilização de fluxo contínuo, diversas reações já foram realizadas nesse tipo de sistema, destacando-se a síntese de compostos de grande relevância farmacêutica,¹⁶⁸⁻¹⁷¹ síntese de produtos naturais,¹⁷² *click chemistry*,¹⁷³ reações sob irradiação de micro-ondas,^{174, 175} reações multi-etapas,¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ síntese de micro e nanoestruturas,¹⁷⁹ reações em altas temperaturas e pressões,¹⁸⁰ reações de acoplamento cruzado,^{181, 182} reações fotocatalisadas¹⁸³ e reações biocatalisadas.¹⁸⁴ Destaca-se também a utilização de catalisadores heterogêneos,¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ utilização de reagentes instáveis e/ou explosivos,¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ dentre outros.¹⁹¹

Apesar de vários exemplos já serem encontrados na literatura a respeito de transformações envolvendo nitrilas em fluxo contínuo, cianoidrinas ainda tem sido uma classe de compostos que foi pouco explorada nesse tipo de sistema (Figura 9).

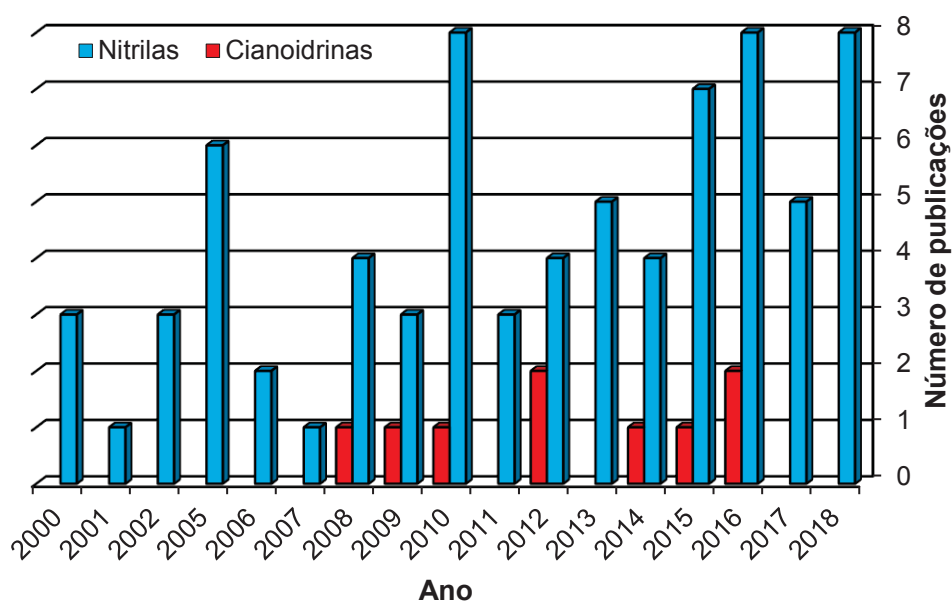


Figura 9. Publicações por período contendo as palavra-chaves nitrila, cianoidrina e fluxo contínuo*

Além disso, a síntese de cianoidrinas contendo fragmentos organosselênio também é um tópico pouco explorado na literatura, apesar dessas substâncias possuírem grande potencial para aplicação biológica, visto que cianoidrinas são grupos que permitem inúmeras transformações químicas.

Desta forma, vislumbrou-se a oportunidade de estudo da síntese de cianoidrinas contendo selênio, RCE desses compostos em fluxo-contínuo e aplicação sintética como blocos de construção quirais, visando a obtenção de uma ampla variedade de selenetos polifuncionalizados. Os selenetos polifuncionalizados obtidos puderam então ter suas atividades antioxidantes avaliadas, visando aplicações biológicas.

* Busca realizada na plataforma Scopus utilizando o termo *nitrile* ou *cyanohydrin* e *continuous flow* para busca em título, palavras-chave e resumo. Acessado em 01 de abril de 2019.

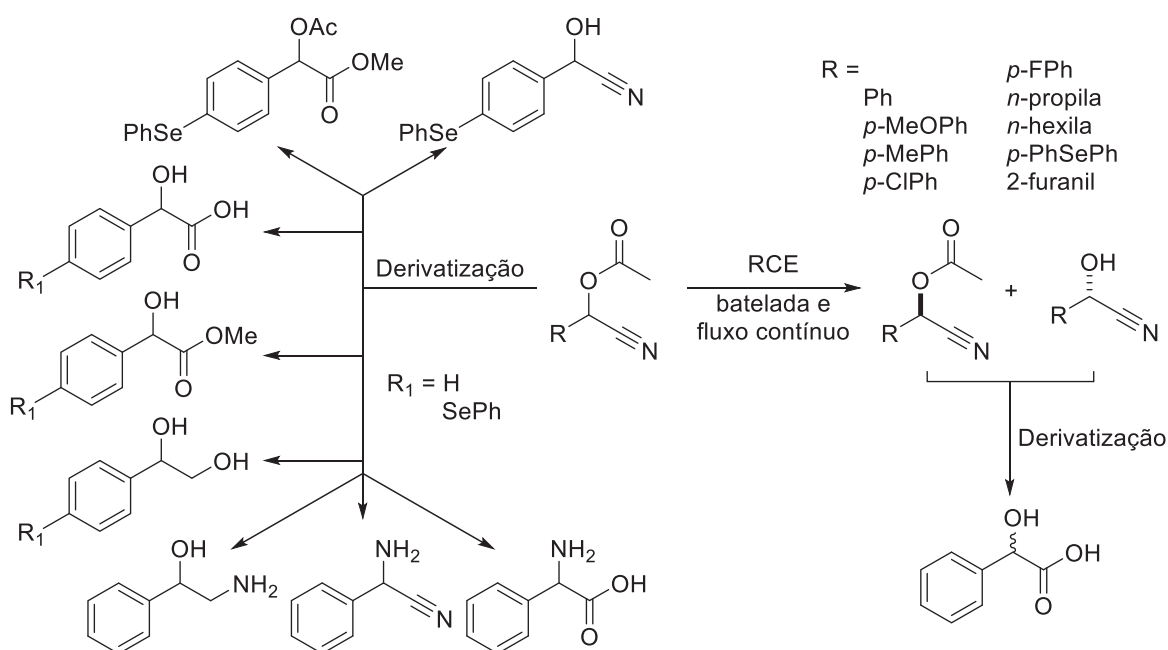
2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Desenvolver um método de obtenção de cianoidrinas opticamente ativas via resolução cinética enzimática em sistemas de batelada e de fluxo contínuo e aplicá-las como blocos de construção quirais para a síntese selenetos polifuncionalizados.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese e resolução cinética enzimática de cianoidrinas (não-seleniladas) e seus ésteres mediada por lipase, empregando os modos batelada e fluxo contínuo;
- Utilização de uma cianoidrina modelo como bloco de construção na síntese de diferentes derivados;
- Investigação da transformação da cianoidrina modelo no aminoálcool correspondente em batelada e fluxo contínuo;
- Síntese e resolução cinética enzimática de uma seleno-cianoidrina em batelada e fluxo contínuo;
- Utilização da seleno-cianoidrina como precursor de diferentes derivados;
- Avaliação da atividade antioxidante dos selenetos sintetizados.



3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. TRIAGEM INICIAL COM COMPOSTOS NÃO-SELENILADOS

Uma série de cianoidrinas, e seus ésteres correspondentes, foi sintetizada de modo a investigar a influência de grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático, do tamanho dos grupos alifáticos ligados ao centro de quiralidade e da presença de heteroátomos nas estruturas (Figura 10) em reações de RCE mediadas por lipases. Desta forma, compostos benzílicos (**40-44**), alifáticos (**45** e **46**) e um heterociclo (**47**) foram sintetizados de acordo com a disponibilidade dos aldeídos precursores.

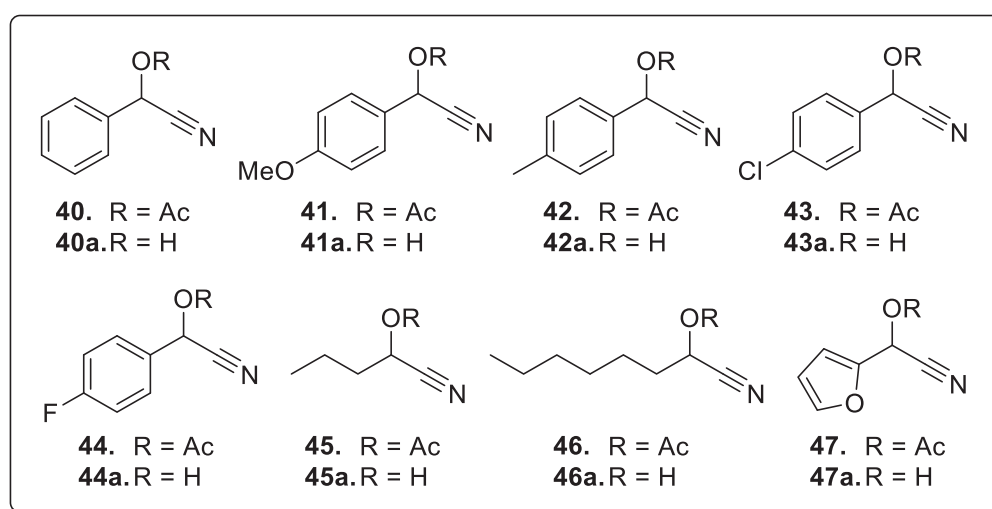
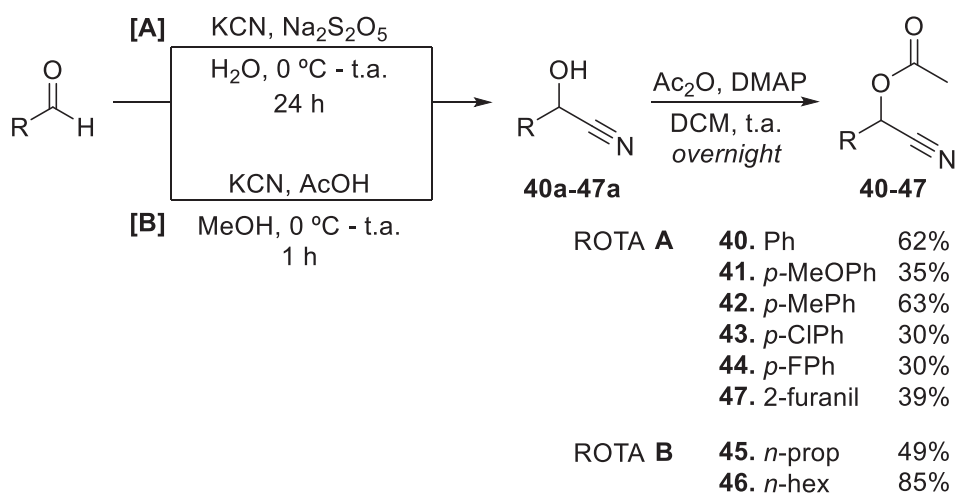


Figura 10. Ésteres de cianoidrina (**40-47**) empregados como substratos e as cianoidrinas correspondentes (**40a-47a**)

As cianoidrinas **40a-47a** foram sintetizadas a partir da reação do aldeído correspondente e KCN como uma fonte de cianeto. As cianoidrinas **40a-44a** e **47a** foram sintetizadas na presença de metabissulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ – Esquema 19 – rota A),¹⁹² enquanto as cianoidrinas **45a** e **46a** foram sintetizadas empregando ácido acético (Esquema 19 – rota B).¹⁹³ As cianoidrinas obtidas foram então submetidas à reação de acilação, utilizando anidrido acético como acilante e *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador.

Uma vez que a adição de cianeto ao aldeído é uma reação em equilíbrio, a derivatização da cianoidrina ao éster correspondente facilita a purificação e estocagem desses compostos.



Esquema 19. Síntese dos ésteres de cianoidrina **40-47**

O aldeído remanescente foi retirado via cristalização com Na₂S₂O₅ e os produtos foram obtidos como óleos amarelos (**40**), incolores (**42**, **45** e **46**) e vermelhos (**47**) ou sólidos amarelos (**41**), brancos (**43**) e translúcidos (**44**) com rendimentos que variaram entre 30 e 85%. Todos os compostos tiveram suas estruturas confirmadas via ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C, espectroscopia no infravermelho e espectrometria de massas e os dados de caracterização estão de acordo com a literatura.^{156,193}

3.2. REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA (RCE)

3.2.1. Via reação de acilação

As reações de RCE foram inicialmente estudadas utilizando a mandelonitrila (**40a**) como substrato em reações de acilação e as condições iniciais para esta reação foram baseadas em estudos existentes na literatura (Tabela 1 – entrada 1), bem como a atribuição da configuração absoluta dos compostos.¹⁵⁶

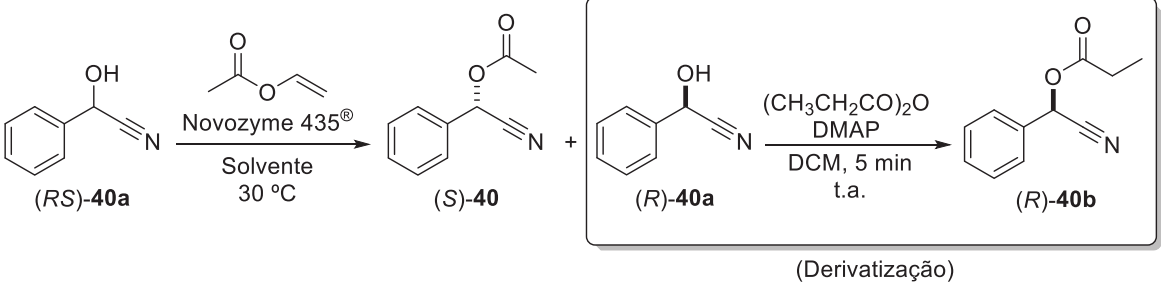
Devido ao equilíbrio existente entre as cianoidrinas e os respectivos aldeídos, optou-se por derivatizar as alíquotas reacionais, transformando as cianoidrinas em seus propionatos correspondentes, facilitando a determinação dos valores de excesso enantiomérico.

É importante ressaltar que as cianoidrinas são sensíveis a altas temperaturas, ocasionando o deslocamento do equilíbrio aos aldeídos quando estas foram analisadas diretamente via cromatografia gasosa.

3.2.1.1. Influência do solvente

O primeiro parâmetro avaliado foi a influência do solvente na reação de RCE. Para isso, além do éter dietílico (log P = 0,8) empregado na reação anterior, foram testados outros três solventes: hexano (log P = 3,6), tolueno (log P = 2,7) e éter *terc*-butilmetílico (MTBE, log P = 0,9) (Tabela 1).

Tabela 1. Resolução cinética enzimática da mandelonitrila (**40a**) empregando diferentes solventes

 <p style="text-align: center;">(Derivatização)</p>						
#	Solvente (log P)	t / h	c ^[a] / %	e.e. ^[b] / %		E ^[d]
				(S)-40	(R)-40a ^[c]	
1	Éter etílico (0,8)	48	32	89	41	26
2	Hexano (3,6)	48	<5	nd	nd	nd
3	Tolueno (2,7)	48	45	94	77	75
4	Éter <i>terc</i> -butilmetílico (0,9)	48	<5	nd	nd	nd

Condições reacionais: mandelonitrila (0,1 mmol), acetato de vinila (0,4 mmol), solvente (2,0 mL) e Novozyme 435[®] (20 mg). [a] Conversão: $ee_s / (ee_s + ee_p)$. [b] Excesso enantiomérico: $(R - S) / (R + S) \times 100$ (determinado via análise em cromatografia gasosa). [c] Determinado via derivatização ao propionato correspondente. [d] Razão enantiomérica: $E = \ln \{ [ee_p (1 - ee_s)] / (ee_p + ee_s) \} / \ln \{ [ee_p (1 + ee_s)] / (ee_p + ee_s) \}$. nd: não determinado.

Os solventes listados na Tabela 1 foram escolhidos devido à ampla aplicação em reações biocatalisadas. Na maioria das vezes, é possível racionalizar a influência do solvente para as mais diversas reações enzimáticas. Assim, os mais diferentes aspectos podem ser correlacionados com o efeito do solvente: hidrofobicidade/hidrofilidade, baseado no log P,¹⁹⁴ permissividade,¹⁹⁵ solubilidade das espécies envolvidas, mudanças estruturais na proteína (remoção da água de solvatação, diminuição da superfície hidrofílica, mudança no raio hidrodinâmico),¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ interações não covalentes entre os resíduos de aminoácidos na cadeia proteica.^{199,200}

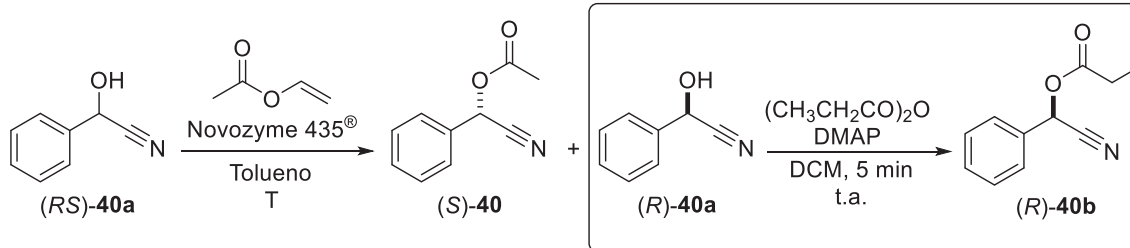
Apesar de todas possíveis explicações, no nosso caso, a única reação que pode ser explicada é aquela empregando hexano como solvente, onde o substrato não foi solúvel e, portanto, a baixa conversão pode ser justificada. Com relação aos demais resultados observados, como não foi observada uma relação direta entre os valores de conversão, enantiosseletividade e qualquer parâmetro associado ao solvente, o tolueno acabou sendo

escolhido como solvente para as reações posteriores devido aos maiores valores dos parâmetros citados.

3.2.1.2. Influência da temperatura

Mesmo após a escolha do melhor solvente para a RCE ainda foi necessário um alto tempo de reação (24-48 h) para que a reação atingisse taxas de conversões satisfatórias. Desta forma, a influência da temperatura do meio reacional foi investigada (Tabela 2), pois se sabe que um aumento na temperatura pode levar também a uma maior velocidade de reação.²⁰¹ Desta forma, sabendo-se que a lipase Novozyme 435® é uma enzima termoestável com recomendação de uso em temperaturas próximas a 50 °C para maior atividade e estabilidade,²⁰² as temperaturas 50 e 60 °C também foram avaliadas.

Tabela 2. Resolução cinética enzimática da mandelonitrila (**40a**) a diferentes temperaturas

 <p style="text-align: center;">(Derivatização)</p>						
#	Temperatura / °C	t / h	c ^[a] / %	e.e. ^[b] / %		E ^[d]
				(S)-40	(R)-40a ^[c]	
1	30	48	45	94	77	75
2	50	24	49	89	94	62
3		48	54	85	>99	64
4	60	24	49	84	87	33
5		48	51	85	90	38

Condições reacionais: mandelonitrila (0,1 mmol), acetato de vinila (0,4 mmol), solvente (2,0 mL) e Novozyme 435® (20 mg). [a] Conversão: $ee_s / (ee_s + ee_p)$. [b] Excesso enantiomérico: $(R - S) / (R + S) \times 100$ (determinado via análise em cromatografia gasosa). [c] Determinado via derivatização ao propionato correspondente. [d] Razão enantiomérica: $E = \ln \{ [ee_p (1 - ees)] / (ee_p + ees) \} / \ln \{ [ee_p (1 + ees)] / (ee_p + ees) \}$.

Os resultados obtidos demonstraram que o aumento da temperatura de 30 (Tabela 2 – entrada 1) para 50 (Tabela 2 – entradas 2 e 3) ou 60 °C (Tabela 2 – entradas 4 e 5), implicou em aumento nas taxas de conversão (de 45 para 54 e 51%, respectivamente), porém, este veio acompanhado de uma diminuição significativa nos valores de razão enantiomérica (de 75 para 64 e 38, respectivamente).

Tal observação justifica-se devido ao fato de que, em reações catalisadas por enzimas, o efeito da temperatura não se limita somente à velocidade de reação. Um aumento na temperatura reacional pode levar a interferências nas interações não covalentes entre os aminoácidos, podendo modificar o arranjo estrutural enzimático e, consequentemente, sua seletividade frente a um determinado substrato.^{203,204}

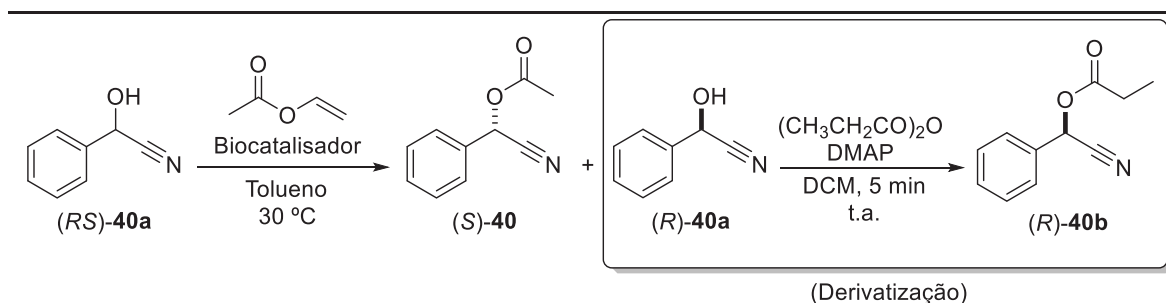
Temperaturas menores do que 30 °C não foram avaliadas, afinal, apesar de um possível aumento de seletividade, poderia haver também um aumento ainda maior no tempo de reação, inviabilizando aplicações práticas dessas condições reacionais.

Apesar do aumento observado nas taxas de conversão, os ensaios posteriores foram realizados a 30 °C devido a maior seletividade enzimática nesta temperatura.

3.2.1.3. Influência do biocatalisador

Para fins comparativos, também foram testados diferentes biocatalisadores de modo a avaliar a sua seletividade frente ao substrato, bem como a velocidade de reação. Além da Novozyme 435[®] (lipase de *Candida antarctica* fração B, imobilizada em uma resina de Lewatit VPOC 1600)²⁰⁵, foram testadas as lipases de pâncreas de porco (PPL, liofilizada), de *Thermomyces lanuginosus* (TL-IM, imobilizada em sílica gel),²⁰⁶ de *Candida rugosa* (AY, liofilizada)²⁰⁷ e de *Rhizomucor miehei* (RM-IM, imobilizada em uma resina macroporosa de troca iônica)²⁰⁸ (Tabela 3).

Tabela 3. Resolução cinética enzimática da mandelonitrila (**40a**) empregando diferentes biocatalisadores



#	Biocatalisador	t / h	c ^[a] / %	e.e. ^[b] / %		E ^[d]
				(S)-40	(R)-40a ^[c]	
1	Novozyme 435	48	45	94	77	75
2	PPL	48	<5	nd	nd	nd
3	TL-IM	48	19	30	7	2
4	Amano AY	48	<5	nd	nd	nd
5	RM-IM	48	6	72	5	6

Condições reacionais: mandelonitrila (0,1 mmol), acetato de vinila (0,4 mmol), tolueno (2,0 mL) e biocatalisador (20 mg). [a] Conversão: $ee_s / (ee_s + ee_p)$. [b] Excesso enantiomérico: $(R - S) / (R + S) \times 100$ (determinado via análise em cromatografia gasosa). [c] Determinado via derivatização ao propionato correspondente. [d] Razão enantiomérica: $E = \ln \{ [ee_p (1 - ees)] / (ee_p + ees) \} / \ln \{ [ee_p (1 + ees)] / (ee_p + ees) \}$. nd: não determinado. Novozyme 435® = lipase de *Candida antarctica* - fração B; PPL = lipase de pâncreas de porco; TL-IM: lipase de *Thermomyces lanuginosus*; Amano AY = lipase de *Candida rugosa*; RM-IM = lipase de *Rhizomucor miehei*.

Os biocatalisadores PPL e Amano AY apresentaram uma baixa atividade (conversões menores do que 5%) frente ao substrato estudado (Tabela 3 – entradas 2 e 4), enquanto que TL-IM e RM-IM apresentaram baixa seletividade com valores de razão enantiomérica (*E*) de 2 e 6, respectivamente (Tabela 3 – entradas 3 e 5).

Tais diferenças de atividade e enantiosseletividade podem ser explicadas baseando-se no tamanho do sítio ativo dos biocatalisadores testados, sendo que estes podem apresentar requisitos estéricos restritivos para seus substratos (Figura 11),¹²⁶ ou seja, enquanto a PPL aceita melhor substratos pequenos, a Amano AY tem preferência por substratos mais volumosos e as lipases Novozyme 435®, TL-IM e RM-IM aceitam melhor substratos com tamanhos intermediários, característica essa apresentada pela mandelonitrila.

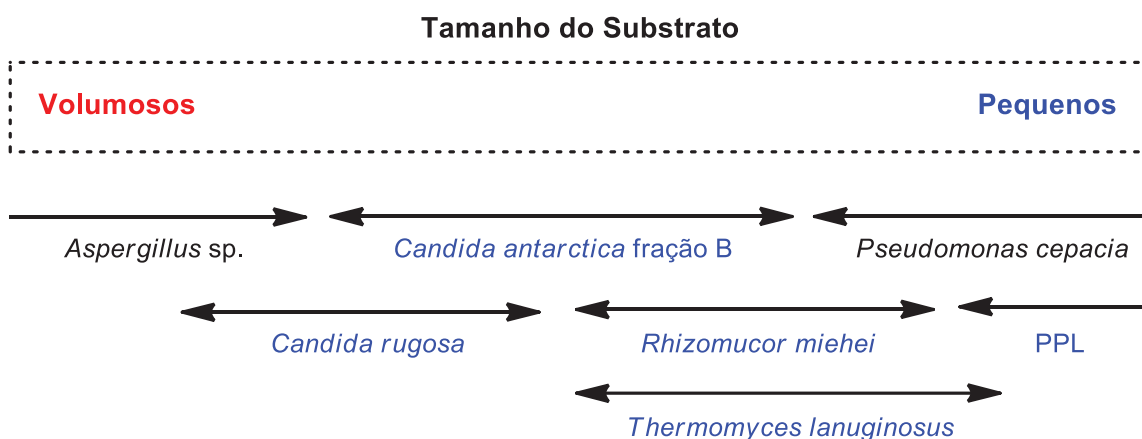


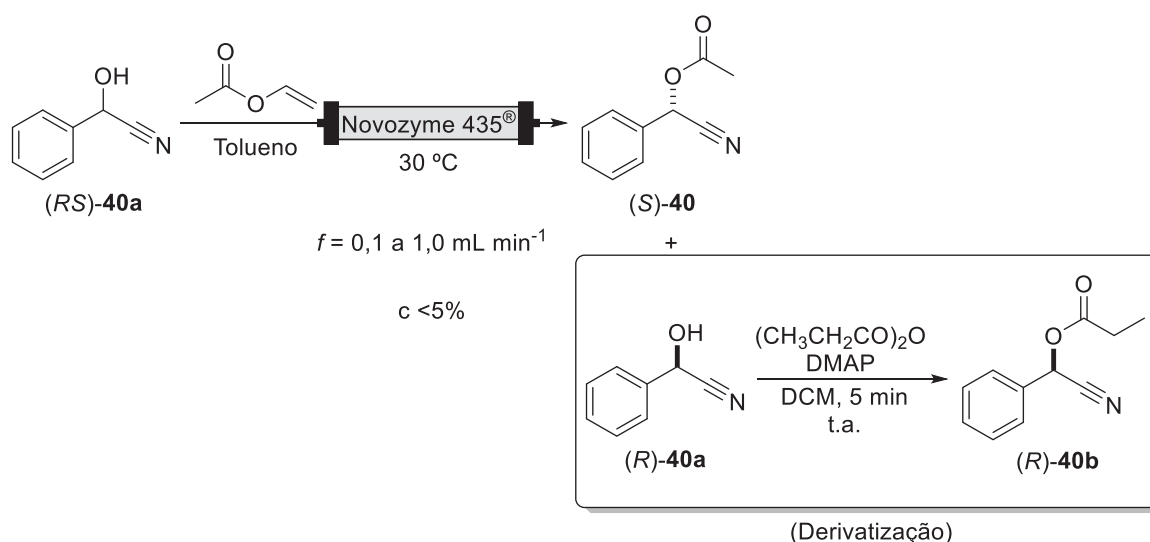
Figura 11. Requisitos estéricos de substratos para diferentes lipases¹²⁶

Somente os biocatalisadores que, de acordo com a Figura 11, aceitam substratos com tamanhos intermediários (*Candida antarctica* fração B, *Rhizomucor miehei* e *Thermomyces lanuginosus*) foram ativos frente à mandelonitrila nas condições reacionais empregadas. É importante ressaltar que os biocatalisadores PPL e Amano AY possuíam menores valores de atividade (39 e 30 U g⁻¹, respectivamente) o que também justifica os menores valores de conversão (<5% para ambos) observados nas reações catalisadas por esses biocatalisadores.

Dentre os biocatalisadores testados, a Novozyme 435® foi a que apresentou maiores valores de atividade e enantiosseletividade e, por isso, foi escolhida para os ensaios seguintes. Desta forma, as condições otimizadas foram tolueno como solvente, temperatura de 30 °C e Novozyme 435® como biocatalisador, apresentando 45% de conversão em 48 h com *E* de 75.

3.2.1.4. Reação de RCE da mandelonitrila (**40a**) em fluxo contínuo

Uma vez otimizadas as condições reacionais no modo batelada, estas foram aplicadas para a reação de RCE no modo fluxo contínuo (Esquema 20). Para tanto, a mandelonitrila (**40a**) e acetato de vinila foram solubilizados em tolueno e esta solução foi eluída por uma coluna empacotada com a Novozyme 435®, com vazões variando entre 0,1 a 1,0 mL min⁻¹.



Esquema 20. Resolução cinética enzimática da mandelonitrila (**40a**) em fluxo contínuo

Foi observada baixa conversão (<5%) mesmo quando utilizada a menor vazão (0,1 mL min⁻¹) por dois ciclos de eluição. Tal fato é justificável devido ao curto tempo de residência dentro do reator (8,6 min), enquanto que no modo batelada foram necessárias 48 h de reação para atingir uma conversão satisfatória.

Devido à inviabilidade desta reação em fluxo contínuo, mesmo após a otimização das condições reacionais, decidiu-se por modificar a estratégia adotada para as reações de RCE, optando-se pela reação de deacilação do acetato de mandelonitrila (**40**).

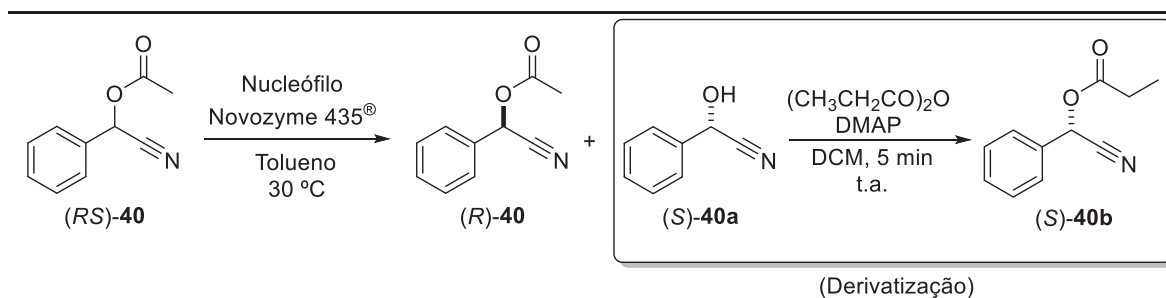
3.2.2. Via reação de deacilação

Para a realização das reações de RCE via deacilação as condições reacionais precisaram ser novamente otimizadas, sendo que o primeiro parâmetro avaliado foi a influência do nucleófilo.

3.2.2.1. Influência do nucleófilo

A reação de deacilação pode ocorrer utilizando-se diferentes nucleófilos, dentre os quais se destacam a água, em reações de hidrólise, e álcoois, em reações de alcoólise. Desta forma, decidiu-se por empregar, além da reação de hidrólise (Tabela 4 – entradas 1 e 2), duas reações de alcoólise, utilizando como nucleófilos etanol, devido sua alta disponibilidade (Tabela 4 – entradas 3 e 4) e *n*-butanol, por ser um nucleófilo amplamente utilizado na literatura (Tabela 4 – entradas 5 e 6). As reações iniciais foram realizadas em modo batelada, novamente buscando otimizar as condições reacionais para posterior aplicação em fluxo contínuo.

Tabela 4. Resolução cinética enzimática do acetato de mandelonitrila (**40**) empregando diferentes nucleófilos



#	Nucleófilo	t / h	c [a] / %	e.e. [b] / %		E [d]
				(R)-40	(S)-40a [c]	
1	H ₂ O	12	48	92	>99	>200
2		24	49	94	>99	>200
3	EtOH	12	41	70	>99	>200
4		24	49	96	>99	>200
5	n-BuOH	12	47	90	>99	>200
6		24	50	>99	>99	>200

Condições reacionais: acetato de mandelonitrila (0,1 mmol), nucleófilo (0,4 mmol), tolueno (2,0 mL) e Novozyme 435® (20 mg). [a] Conversão: $ee_s / (ee_s + ee_p)$. [b] Excesso enantiomérico: $(R - S) / (R + S) \times 100$ (determinado via análise em cromatografia gasosa). [c] Determinado via derivatização ao propionato correspondente. [d] Razão enantiomérica: $E = \ln \{ [ee_p (1 - ee_s)] / (ee_p + ee_s) \} / \ln \{ [ee_p (1 + ee_s)] / (ee_p + ee_s) \}$.

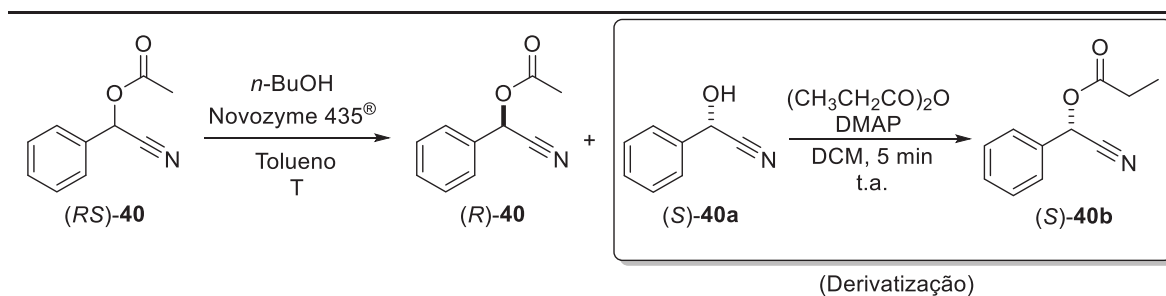
Uma diminuição significativa no tempo de reação (48 para 24 h), acompanhada do aumento nos valores de razão enantiomérica ($E > 200$) foram observados nas reações empregando todos os nucleófilos, quando comparados à reação de acilação.

Os valores de excesso enantiomérico foram similares para todos os nucleófilos empregados, desta forma, o fator determinante para a definição do nucleófilo a ser utilizado nas etapas seguintes foi a taxa de conversão, sendo que a reação com *n*-butanol alcançou conversão levemente superior no tempo de 24 h (Tabela 4 – entrada 6) quando comparada à reação com os outros nucleófilos.

3.2.2.2. Influência da temperatura

A fim de diminuir ainda mais o tempo de reação, novamente foi realizado um estudo de temperatura, pois esperava-se que não haveria diminuição de seletividade das reações em função do alto valor de E . Desta forma, segundo as recomendações de temperatura para a enzima Novozyme 435®,²⁰² além de 30 °C, foram realizados ensaios a 50 e 65 °C.

Tabela 5. Resolução cinética enzimática do acetato de mandelonitrila (**40**) em diferentes temperaturas



#	Temperatura / °C	t / h	c ^[a] / %	e.e. ^[b] / %		E ^[d]
				(R)-40	(S)-40a ^[c]	
1	30	12	47	90	>99	>200
2		24	50	>99	>99	>200
3	50	6	50	99	>99	>200
4		8	50	>99	98	>200
5	65	2	48	92	98	>200
6		4	51	>99	96	>200

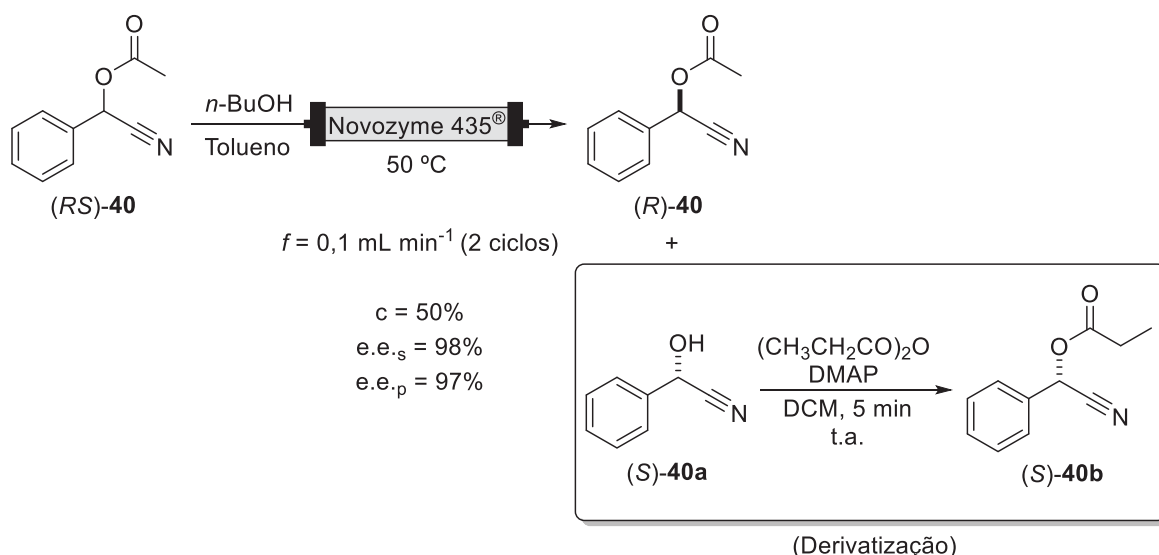
Condições reacionais: acetato de mandelonitrila (0,1 mmol), *n*-BuOH (0,4 mmol), tolueno (2,0 mL) e Novozyme 435[®] (20 mg). [a] Conversão: $ee_s / (ee_s + ee_p)$. [b] Excesso enantiomérico: $(R - S) / (R + S) \times 100$ (determinado via análise em cromatografia gasosa). [c] Determinado via derivatização ao propionato correspondente. [d] Razão enantiomérica: $E = \ln \{ [ee_p (1 - ee_s)] / (ee_p + ee_s) \} / \ln \{ [ee_p (1 + ee_s)] / (ee_p + ee_s) \}$.

Apenas pequenas variações nos valores de excessos enantioméricos foram observadas, no entanto, uma diminuição significativa no tempo de reação (de 24 h a 30 °C para 4 h a 65 °C) foi observada.

A temperatura de 50 °C foi escolhida para as reações posteriores devido à diminuição significativa no tempo de reação, sem mudanças consideráveis nos valores de excesso enantiomérico para os compostos envolvidos.

3.2.2.3. Reação de RCE do acetato de mandelonitrila (**40**) em fluxo contínuo

Uma vez definidas as condições ótimas para a reação de RCE no sistema de batelada, estas foram empregadas para a reação no modo de fluxo contínuo (Esquema 21). Para essa reação foram seguidos os mesmos procedimentos descritos no item 3.2.1.4.



Esquema 21. Resolução cinética enzimática do acetato de mandelonitrila (**40**) em fluxo contínuo

Foi observado que, quanto menor a vazão empregada, maiores valores de taxa de conversão foram obtidos. Tal fato já era esperado, visto que menores vazões resultam em um maior tempo de residência do composto dentro do reator. Não houve variação de enantiosseletividade com a mudança de vazão, sendo que (*R*)-**40** e (*S*)-**40a** foram obtidos com altos valores de excesso enantiomérico (97% e 98%, respectivamente) quando foi empregada a vazão de 0,1 mL min⁻¹ por dois ciclos de eluição (Figura 12 - G).

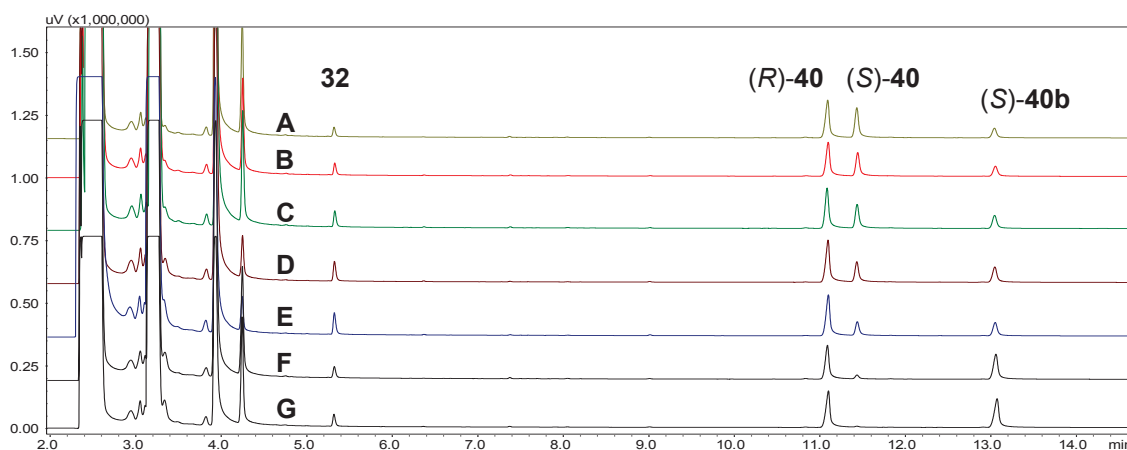


Figura 12. Cromatogramas referentes às reações de resolução cinética enzimática do acetato de mandelonitrila (**40**) em fluxo contínuo nas vazões de: (A) 0,8; (B) 0,6; (C) 0,4; (D) 0,3; (E) 0,2; (F) 0,1 e (G) 2 ciclos a 0,1 mL min⁻¹

3.2.2.4. Reação de RCE dos ésteres de cianidrina **41-47** em fluxo contínuo

Após toda a otimização das condições reacionais para o composto modelo **40**, a mesma estratégia experimental foi empregada para os ésteres **41-47**. As reações foram realizadas paralelamente nos modos batelada e fluxo contínuo a fim de comparar os resultados para ambos os modos (Tabela 6).

Tabela 6. Resolução cinética enzimática dos ésteres de cianidrina (**40-47**) em batelada e fluxo contínuo

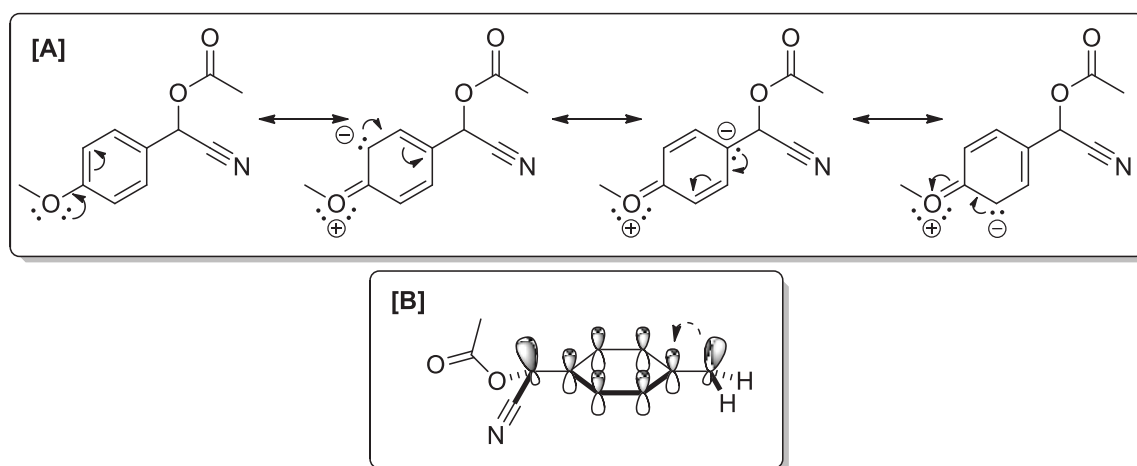
#	R	Batelada					Fluxo contínuo					
		t / h	c [a] / %	e.e. [b] / %		E [d]	f / mL min ⁻¹	t [e] / h	c [a] / %	e.e. [b] / %		E [d]
				(R)-40-47	(S)-40a-47a [c]					(R)-40-47	(S)-40a-47a [c]	
1		8	50	>99	98	>200	0,1 [f]	0,17	50	97	98	>200
2		12	50	98	97	>200	0,1 [f]	0,17	50	97	93	116
3		12	50	98	97	>200	0,1 [f]	0,17	50	96	94	127
4		24	62	86	53	9	0,1 [f]	0,17	52	90	82	31
5		24	53	97	96	55	0,1 [f]	0,17	52	96	90	74
6		4	54	99	84	60	0,1 (0,1) [f]	0,08 (0,17)	66 (51)	90 (88)	47 (83)	8 (31)
7		24	54	98	88	71	0,1 (0,1) [f]	0,17 (0,17)	54 (28)	92 (37)	78 (96)	26 (70)
8		12	60	90 (S)	61 (R)	12	0,1	0,08	53	88 (S)	78 (R)	23

Condições reacionais: Batelada: éster de cianidrina (0,1 mmol), *n*-BuOH (0,4 mmol), tolueno (2,0 mL) e Novozyme 435® (20 mg). Fluxo contínuo: éster de cianidrina (0,1 mol L⁻¹), *n*-BuOH (0,4 equivalentes), tolueno (5,0 mL) e Novozyme 435® (200 mg). Temperatura para ambos 50 °C. [a] Conversão: $ee_s / (ee_s + ee_p)$. [b] Excesso enantiomérico: $(R - S) / (R + S) \times 100$ (determinado via análise em cromatografia gasosa). [c] Determinado via

derivatização ao propionato correspondente. [d] Razão enantiomérica: $E = \ln \{ [ee_p (1 - ee_s)] / (ee_p + ee_s) \} / \ln \{ [ee_p (1 + ee_s)] / (ee_p + ee_s) \}$. [e] Tempo de residência: volume do reator / vazão. [f] 2 ciclos de eluição. Os valores entre parênteses referem-se à reação realizada utilizando 100 mg de Novozyme 435®.

A reação de RCE do composto **40** apresentou alta enantiosseletividade ($E > 200$; Tabela 6 – entrada 1) em ambos os modos. A reação em fluxo contínuo ocorreu mais rapidamente do que a reação em batelada (0,17 e 8 h, respectivamente; Tabela 6 – entrada 1).

Para os compostos **41** e **42**, *para*-substituídos com grupos metoxila e metila, respectivamente, maiores tempos de reação (12 h; Tabela 6 – entradas 2 e 3) foram necessários no modo batelada, quando comparado ao composto modelo **40** (8 h; Tabela 6 – entrada 1). Tal fato já era esperado, visto que ambos os grupos são doadores de elétrons, via ressonância (Esquema 22 – [A]) e via hiperconjugação (Esquema 22 – [B]), podendo diminuir a eletrofilicidade da carboxila e, conseqüentemente, causando uma diminuição na velocidade da reação (Esquema 22).



Esquema 22. Efeito de doação eletrônica dos grupos MeO [A], via ressonância, e Me [B], via hiperconjugação (indicada pela seta pontilhada)⁸⁵

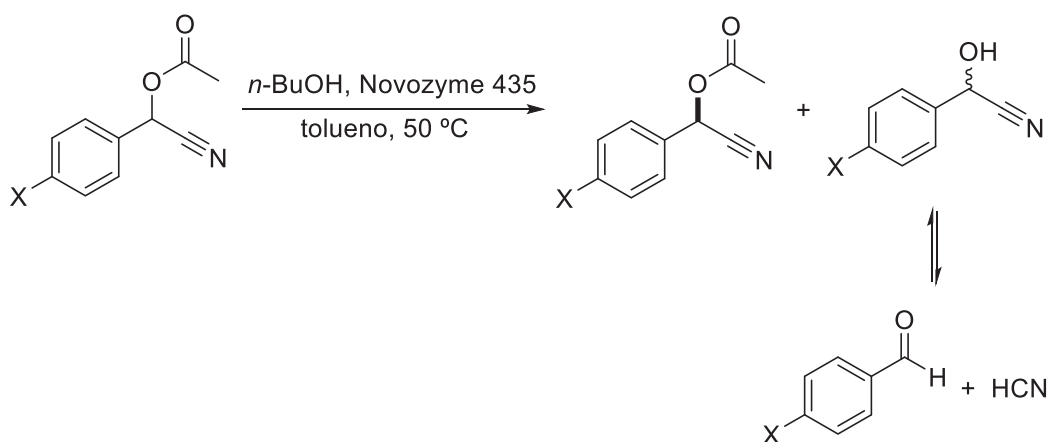
É importante ressaltar que efeitos estéricos também podem estar presentes, podendo corroborar a explicação eletrônica para a diminuição da velocidade de reação dos compostos *para* substituídos em relação ao composto modelo **40**.

Em fluxo contínuo a reação dos compostos **41** e **42** apresentou uma pequena diminuição na seletividade (valores de E iguais a 116 e 127, respectivamente; Tabela 6 – entradas 2 e 3), compensada por uma diminuição significativa no tempo de reação, quando comparado ao modo batelada (12 h em batelada e 0,17 h em fluxo contínuo; Tabela 6 – entradas 2 e 3).

Os compostos halogenados **43** e **44** foram os que apresentaram a maior diferença entre os modos batelada e fluxo contínuo. Para estes compostos, a reação em fluxo

contínuo apresentou valores de *E* maiores que em batelada (9 e 55 em batelada e 31 e 74 em fluxo contínuo, respectivamente; Tabela 6 – entradas 4 e 5).

A hipótese mais provável que justifica essa diferença de seletividade é a de a cianoidrina ou o aldeído, oriundo do equilíbrio já comentado (Esquema 23), possa inibir a lipase comprometendo a performance da enzima. Essas classes de compostos já foram descritas na literatura como inibidores de lipases^{209,210} e também de outras classes de enzimas.²¹¹ Apesar deste efeito ser mais pronunciado no modo batelada, em fluxo contínuo ele é minimizado, pois os possíveis inibidores citados são retirados rapidamente do contato com o biocatalisador, bem como o HCN que pode ser gerado *in situ*.



Esquema 23. Representação do equilíbrio existente entre a cianoidrina (produto da reação de RCE) e o aldeído correspondente

Os compostos **43** e **44** foram os que apresentaram maior tempo de reação no modo batelada, corroborando o fato de que os produtos oriundos desta reação possam ser inibidores enzimáticos.

Para os compostos alifáticos **45** e **46** a reação em fluxo contínuo foi menos seletiva do que em modo batelada (Tabela 6 – entradas 6 e 7). Como os compostos **45** e **46** não são substratos ideais para lipases, a diferença de energia entre os complexos acil-enzima para cada enantiômero não é tão grande, desta forma, como a quantidade de biocatalisador no modo fluxo contínuo é muito superior ao modo batelada, pode haver a conversão de ambos os enantiômeros aos produtos, mesmo que em velocidades diferentes de reação. Essa hipótese foi confirmada através da reação destes compostos utilizando 100 mg de biocatalisador no reator (Tabela 6 – entradas 6 e 7, valores entre parênteses).

A reação de RCE do composto **47** também apresentou maior seletividade no modo de fluxo contínuo do que em batelada (valores de *E* iguais a 23 e 12, respectivamente; Tabela 6 – entrada 8). Tal fato é justificado similarmente aos compostos **43** e **44**, ou seja, os produtos da reação de RCE do composto **47** podem também estar atuando como

inibidores enzimáticos, fato esse minimizado no modo de fluxo contínuo. Além da diferença na seletividade, foi observada uma diminuição significativa no tempo de reação (0,08 h no modo de fluxo contínuo e 12 h no modo batelada; Tabela 6 – entrada 8).

Além dos parâmetros reacionais relacionados às taxas de conversão e enantiosseletividade enzimática, também foi calculado o parâmetro produtividade para as reações em batelada (A) e fluxo contínuo (B).²¹²

$$(A) r_f = \frac{[P] \times f}{m_e} \quad (B) r_b = \frac{n_p}{t \times m_e}$$

Tal parâmetro é importante por normalizar as taxas de conversão pela massa de biocatalisador suportado, visto que podemos erroneamente confundir o melhor desempenho do sistema de fluxo contínuo com a maior massa de biocatalisador empregada.

Foram observados valores de produtividade de 2,4 a 8,7 vezes maiores no modo de fluxo contínuo do que no modo batelada (Figura 13). Um dos fatores que pode justificar essa diferença nos valores de produtividade é a maior área de contato entre o substrato e a superfície do biocatalisador suportado no modo de fluxo contínuo quando comparado ao modo batelada, onde as reações são feitas em frascos agitados.

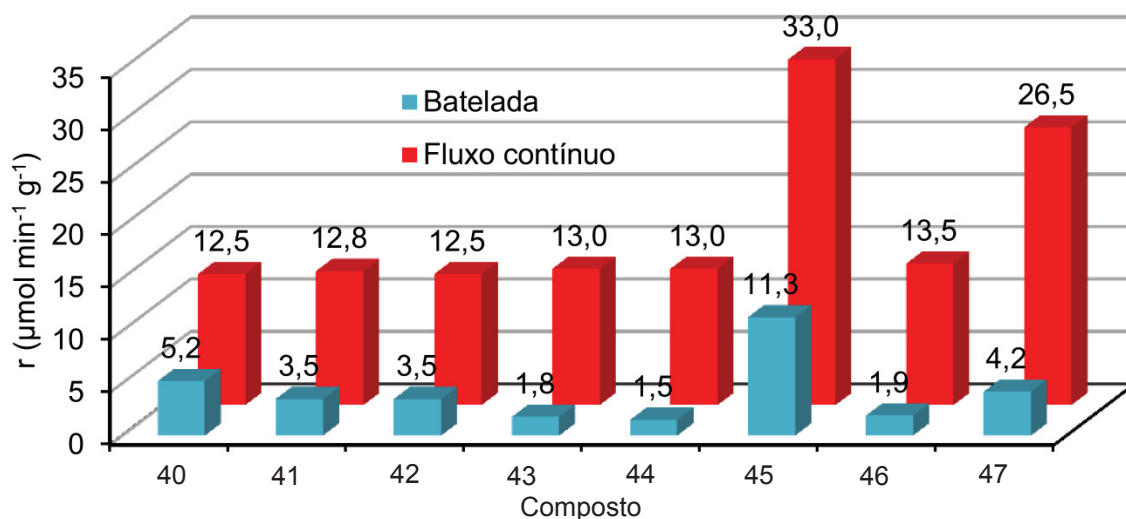
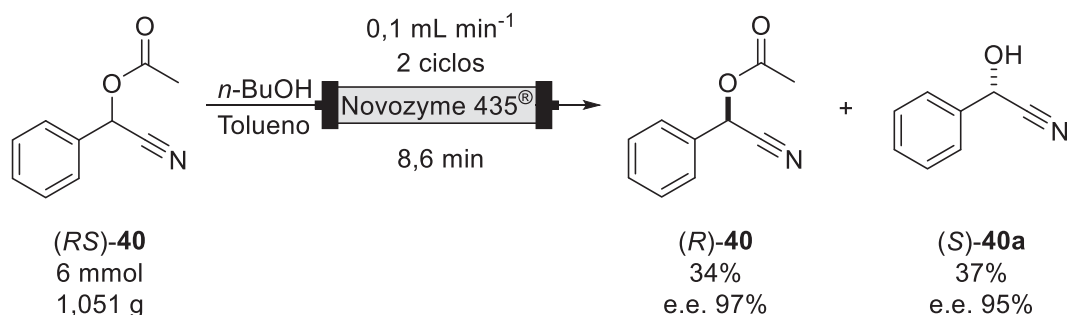


Figura 13. Comparação entre os valores de produtividade para as reações realizadas em modo batelada e fluxo contínuo.

Após a triagem inicial com os substratos selecionados, o composto **40** foi escolhido como modelo para a reação de RCE em escala preparativa, sendo utilizados 6 mmol (1,051 g) do composto **40** nas condições reacionais otimizadas anteriormente visando o isolamento dos produtos da reação (Esquema 24).



Esquema 24. Resolução cinética enzimática do acetato de mandelonitrila (**40**) em escala preparativa

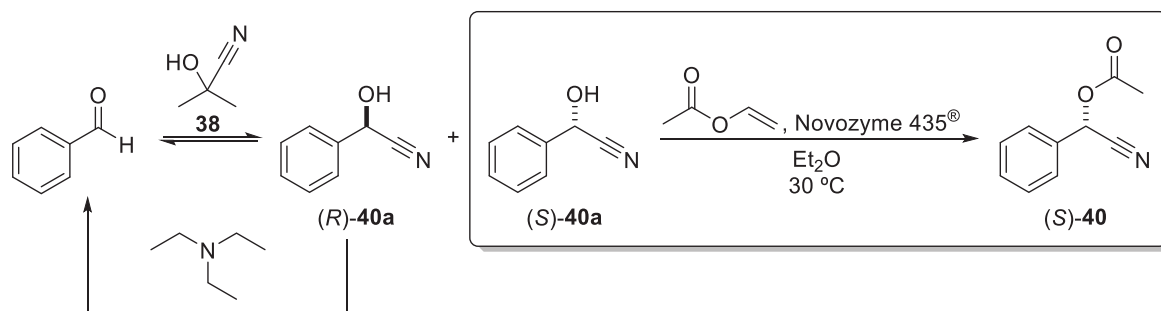
Os compostos (*R*)-**40** e (*S*)-**40a** foram separados via cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (10:1), resultando em 34% de rendimento e e.e. = 97% para o éster (*R*)-**40** e 37% de rendimento e e.e. = 95% para o a cianoidrina (*S*)-**40a**. Posteriormente à separação, o composto (*S*)-**40a** foi derivatizado ao acetato correspondente (*S*)-**40** com rendimento quantitativo.

3.4. REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA DINÂMICA (RCD)

Paralelamente às reações de RCE, foi realizado um estudo envolvendo também a racemização do composto (*R*)-**40a**, caracterizando um processo de resolução cinética dinâmica (RCD).

Nesta reação a síntese da cianoidrina racêmica é realizada a partir da reação do aldeído correspondente com uma fonte de cianeto, sendo comumente utilizada a cianoidrina da acetona (**38**), na presença de uma base. Esta reação de síntese é acoplada a uma reação de RCE, onde espera-se que o enantiômero preferencial seja acilado enquanto que o enantiômero remanescente seja convertido novamente ao aldeído de origem. O enantiômero remanescente é convertido novamente ao aldeído de partida, via reação com a base presente no meio (Esquema 25).²¹³

Para este estudo foram adotadas as condições iniciais das reações de RCE do composto **40a** (descritas na seção 3.2.1) e trietilamina foi utilizada como base (agente de racemização).



Esquema 25. Resolução cinética dinâmica da mandelonitrila (**40a**)

Nas condições reacionais testadas, observou-se conversão significativa do benzaldeído para mandelonitrila (indicada no cromatograma na forma do propionato (*RS*)-**40b**) e 16% de conversão desta ao acetato correspondente (**40**), no entanto, o produto **40** foi obtido na forma de racemato (Figura 14).

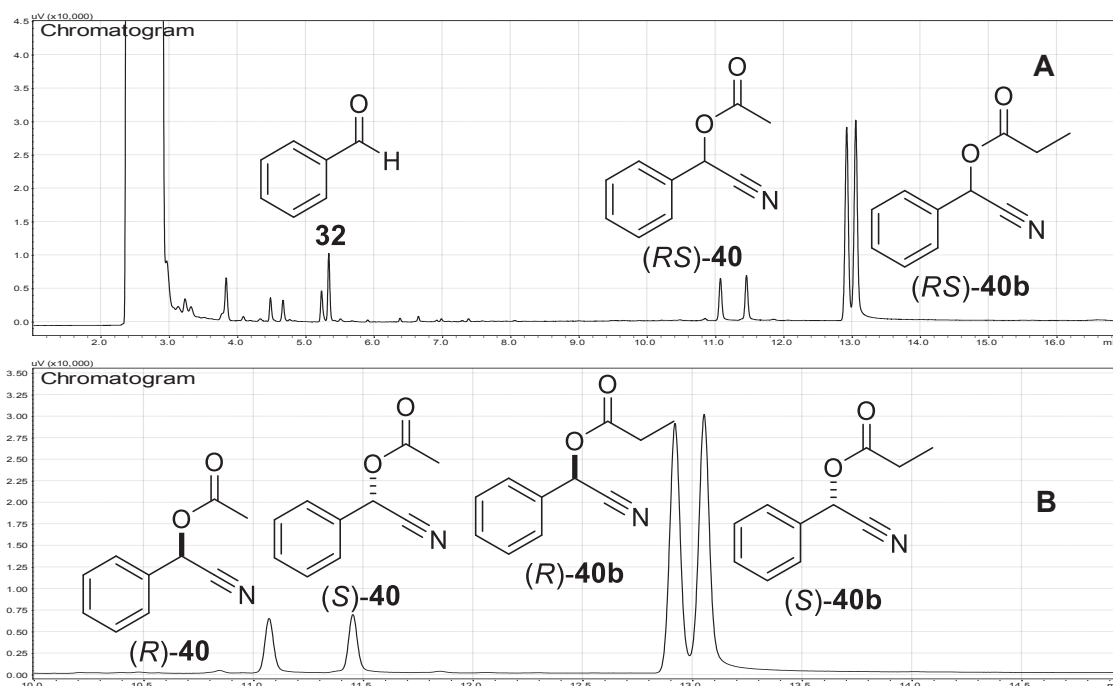


Figura 14. Cromatogramas referentes à reação de resolução cinética dinâmica da mandelonitrila (presente no cromatograma na forma do derivado **40b**) (A), com destaque para a região de 10-15 min (B).

Em uma reação realizada paralelamente sem a enzima foi observada a mesma taxa de conversão, desta forma, justifica-se a obtenção do composto na forma de racemato à reação espontânea, não havendo participação do biocatalisador.

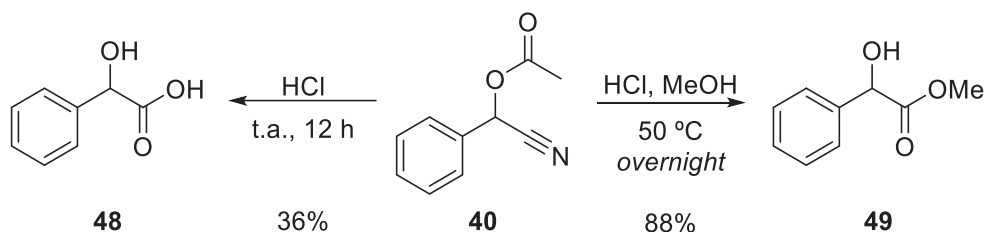
Devido à estratégia de deacilação ter sido adotada para as reações de RCE, não foram mais realizados ensaios envolvendo reações de RCD.*

3.3. SÍNTESE DOS DERIVADOS DO ACETATO DE MANDELONITRILA (**40**)

As transformações apresentadas a seguir foram realizadas empregando o composto **40** na forma de racemato.

3.3.1. Síntese do ácido mandélico (**48**), mandelato de metila (**49**) e feniletano-1,2-diol (**50**)

O ácido mandélico **48** e o mandelato de metila **49** foram sintetizados a partir da reação de hidrólise das porções nitrila e acetila em meio ácido,²¹⁴ seguida de uma reação de esterificação *in situ* para o composto **49**²¹⁵ (Esquema 26).



Esquema 26. Síntese dos derivados **48** e **49** a partir do composto **40**

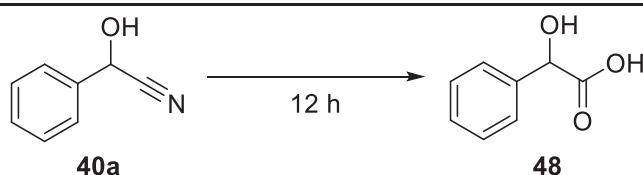
O rendimento de 36% obtido na síntese do composto **48** foi atribuído à sua alta solubilidade em água, o que dificultou a etapa de extração líquido-líquido. Para o composto **49** foi observado um maior rendimento (88%), pois, por se tratar de um composto menos polar, a solubilidade em água foi menor e a etapa de extração líquido-líquido foi mais eficiente do que na síntese do composto **48**. Na síntese do éster etílico uma mistura complexa foi obtida, não sendo possível o isolamento e caracterização do composto de interesse.

Na tentativa de melhorar o rendimento da reação de síntese do ácido mandélico (**48**) outras metodologias foram testadas a partir mandelonitrila (**40a**), sendo que diferentes fontes de ácido e também o processo de extração da reação foram avaliados (Tabela 7).

* O estudo envolvendo as reações de RCE de cianoidrinas em fluxo contínuo fez parte do seguinte artigo:

THOMAS, J. C.; AGGIO, B. B.; OLIVEIRA, A. R. M. O.; PIOVAN, L. High-throughput preparation of optically active cyanohydrins mediated by lipases. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 5964-5970, 2016.

Tabela 7. Estratégias de síntese do ácido mandélico (**48**) a partir da mandelonitrila (**40a**)



#	Reagentes	Observações	Rendimento (%)	Referência
1	H ₂ SO ₄ [a,b]	Extração líquido-líquido [c]	<10	-
2	PTSA e H ₂ O em tolueno	Extração líquido-líquido [c]	-	-
3	HCl quente [a]	Extração líquido-líquido [c]	37	216
4	HCl [a,b]	Extração líquido-líquido [c]	41	214
5	HCl [a,b]	Evaporação do solvente	74	214

[a] 12 mol L⁻¹. [b] Temperatura ambiente. [c] Solvente orgânico: Et₂O

O ácido sulfúrico foi inicialmente empregado como catalisador para a reação de hidrólise (Tabela 7 – entrada 1), no entanto, uma baixa taxa de conversão e, consequentemente, baixo rendimento (<10%) foram observados.

Quando o ácido *p*-toluenosulfônico (PTSA.H₂O) foi utilizado (Tabela 7 – entrada 2), não foi observada conversão ao composto **48** nas reações à temperatura ambiente ou mesmo quando a reação foi aquecida a 80 °C.

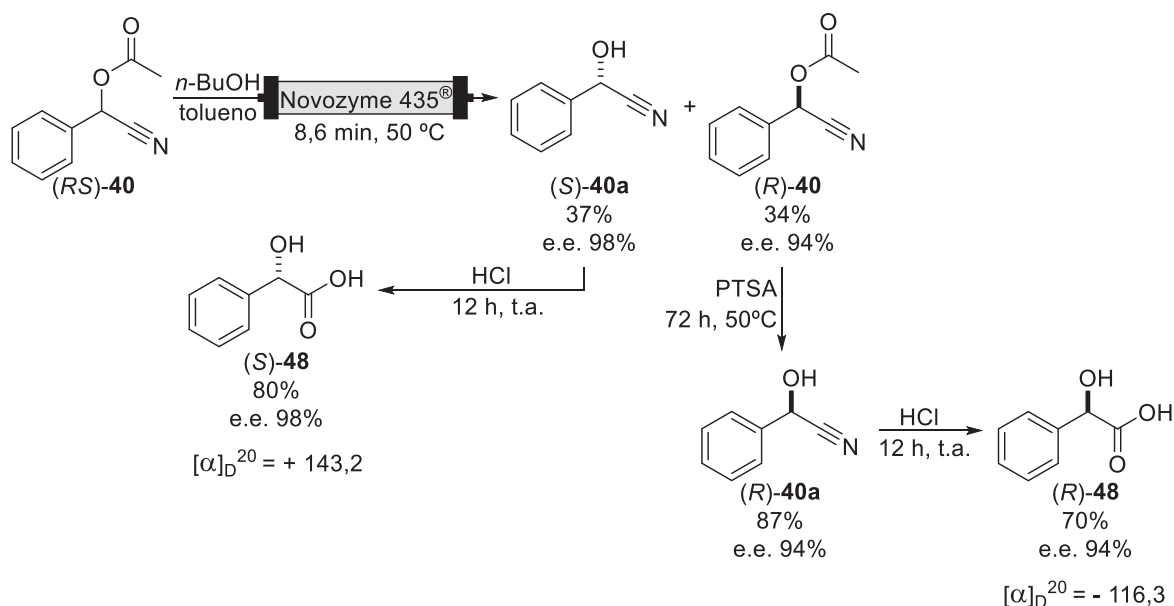
Ácido clorídrico foi o único catalisador que resultou na formação significativa do composto **48** (Tabela 7 – entradas 3, 4 e 5). A reação realizada à temperatura ambiente resultou em um maior rendimento (41%) do que a reação realizada a 80 °C (Tabela 7 – entradas 3 e 4), uma vez que as reações foram realizadas em frascos abertos e à alta temperatura resultou em perdas por evaporação. É importante reforçar que o ácido mandélico (**48**) apresenta alta solubilidade em água, sendo que extrações utilizando acetato de etila, diclorometano e éter etílico foram consideradas ineficientes. Dentre os solventes mencionados, éter etílico foi o que resultou em maior rendimento (41%) ao final da etapa de extração ((Tabela 7 – entrada 4).

Finalmente, o processo de extração líquido-líquido foi substituído pela evaporação do meio reacional (HCl 12 mol L⁻¹) em um banho com vapor de água, resultando em um aumento significativo no rendimento isolado para 74% (Tabela 7 – entrada 5).

As condições otimizadas para essa reação foram então definidas como: HCl 12 mol L⁻¹ como fonte de ácido e solvente, temperatura ambiente, evaporação do solvente e purificação via recristalização em benzeno.

Para este composto em específico, ensaios envolvendo materiais de partida na sua forma opticamente ativa foram também realizados a fim de avaliar se o excesso enantiomérico dos reagentes seria mantido no produto final.

Assim, os enantiômeros da mandelonitrila ((*R*) e (*S*)-**40a**) foram hidrolisados utilizando as condições reacionais previamente otimizadas e o ácido mandélico foi obtido com bons rendimentos (70% para o enantiômero *R* e 80% para o enantiômero *S*). Ao final de todas as etapas, os enantiômeros do ácido mandélico foram sintetizados com rendimentos globais de 21% para o enantiômero *R* e 30% para o enantiômero *S*. A rota sintética completa está apresentada no Esquema 27.



Esquema 27. Rota sintética para a obtenção de ácido mandélico (**48**) na forma opticamente ativa

Para a determinação dos valores de excesso enantiomérico do *R* e *S* ácido mandélico, os compostos opticamente ativos foram convertidos aos derivados cíclicos (*R*) e (*S*)-**48a** (Esquema 28), resultando em 94% e 98% de excesso enantiomérico, respectivamente, indicando que não houve perda de pureza óptica na etapa de hidrólise (Figura 15 e Figura 16).



Esquema 28. Derivatização do ácido mandélico (**48**) ao composto **48a**

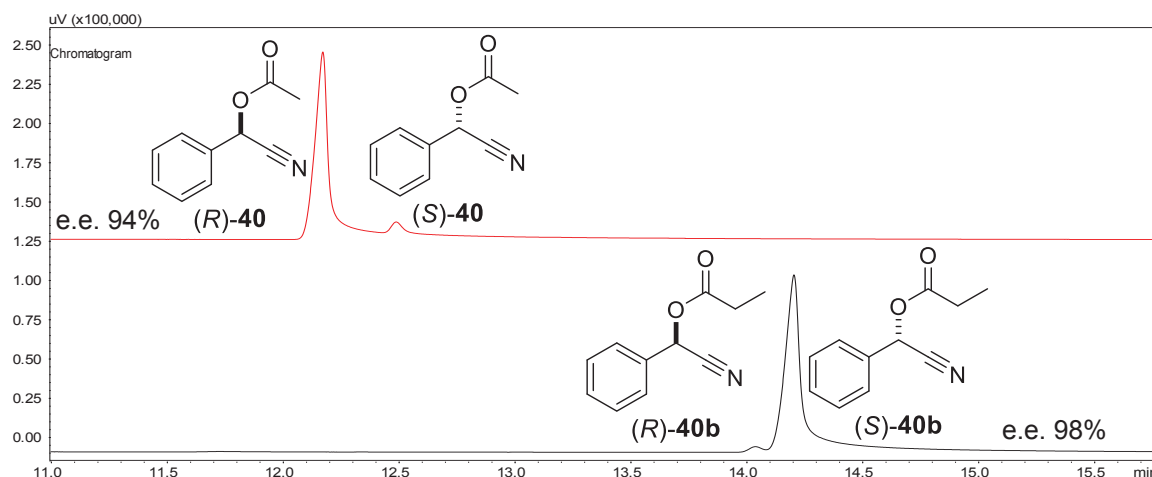


Figura 15. Cromatogramas referentes ao acetato de mandelonitrila (**40**) e propionato de mandelonitrila (**40b**), obtido via derivatização da mandelonitrila (**40a**)

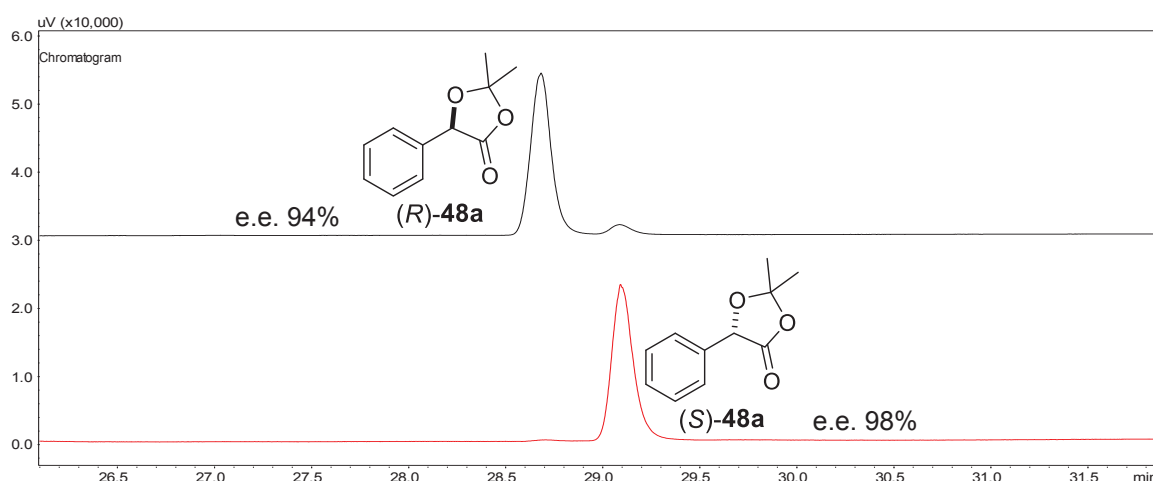
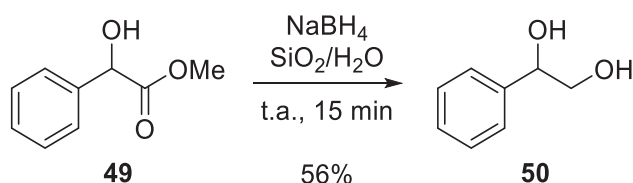


Figura 16. Cromatogramas referentes aos compostos (*R*) e (*S*)-**48a**, obtidos via derivatização do ácido mandélico (**48**) opticamente ativo

Uma vez que a síntese do α -hidroxiéster (**49**) resultou em melhores rendimentos que a síntese do α -hidroxiácido (**48**), esse foi escolhido como material de partida para obtenção do diol **50**.

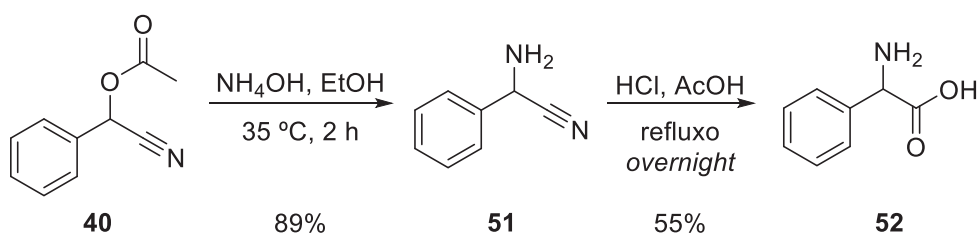
O composto **50** foi sintetizado com 56% de rendimento via reação de redução da carboxila do mandelato de metila (**49**) utilizando NaBH_4 como agente redutor e SiO_2 como fonte de ácido de Lewis,²¹⁷ levando à ativação da carboxila e, devido a isso, não sendo necessária a utilização de redutores mais fortes (Esquema 29).



Esquema 29. Síntese do composto **50** a partir do composto **49**

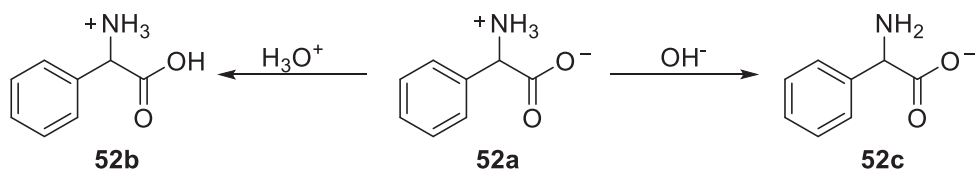
3.3.2. Síntese da 2-amino-2-fenilacetonitrila (**51**) e do ácido 2-amino-2-fenilacético (**52**)

O composto **51** foi sintetizado via reação do composto **40** com NH_4OH , empregado nesta reação como fonte de amônia.²¹⁸ O produto obtido foi então utilizado como precursor do α -aminoácido **52**, empregando uma reação de hidrólise ácida da porção nitrila e utilizando ácido acético como co-solvente.⁹²



Esquema 30. Síntese dos compostos **51** e **52**

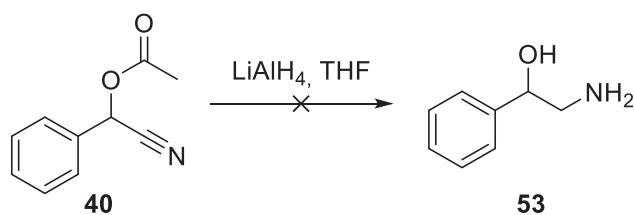
Ao final da síntese do composto **52** foi necessária a adição de base (solução aquosa de NaOH) para que o pH do meio fosse ajustado ($\text{pH} = 5$) de forma a se obter o α -aminoácido na sua forma zwitteriônica (Esquema 31 – **52a**), visto que este também pode levar a formação dos íons demonstrados abaixo (Esquema 31 – **52b** e **52c**).



Esquema 31. Possíveis formas iônicas do composto **52**

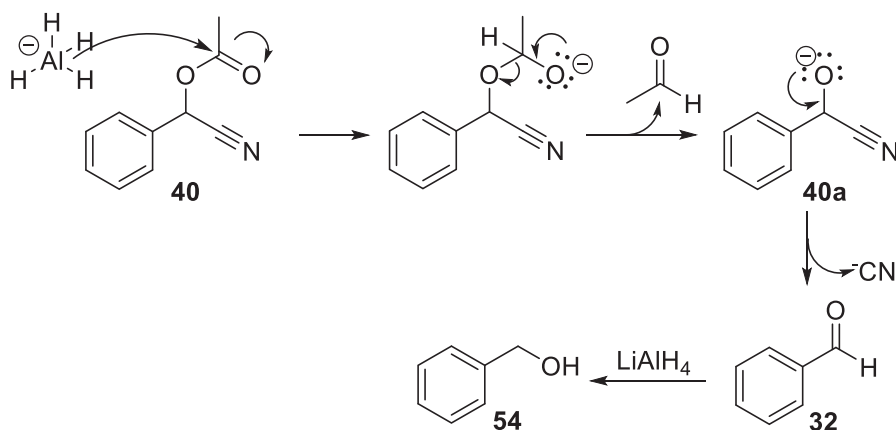
3.3.3. Síntese do 2-amino-1-feniletanol (**53**)

Para a síntese do aminoálcool **53** a reação de redução com LiAlH_4 (suspensão em THF) foi empregada, segundo metodologia encontrada na literatura para a redução de nitrilas (Esquema 32).²¹⁹



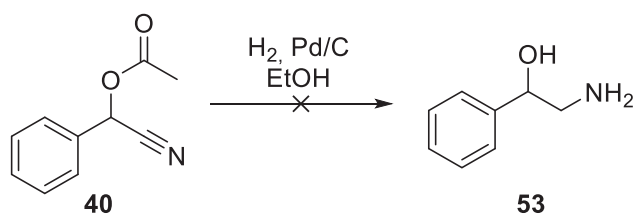
Esquema 32. Tentativa de redução do composto **40** para obtenção do aminoálcool **53**

Após a análise espectrométrica foi observado que o produto obtido era álcool benzílico (**54**) evidenciando que a reação ocorreu preferencialmente na carboxila, levando ao alcóxido **40a** seguida de retro adição e formação de benzaldeído (**32**). Este, na presença de LiAlH_4 foi reduzido ao álcool benzílico (**54**), produto da reação (Esquema 33).



Esquema 33. Mecanismo da reação de redução do composto **40** dando origem ao álcool benzílico (**54**)

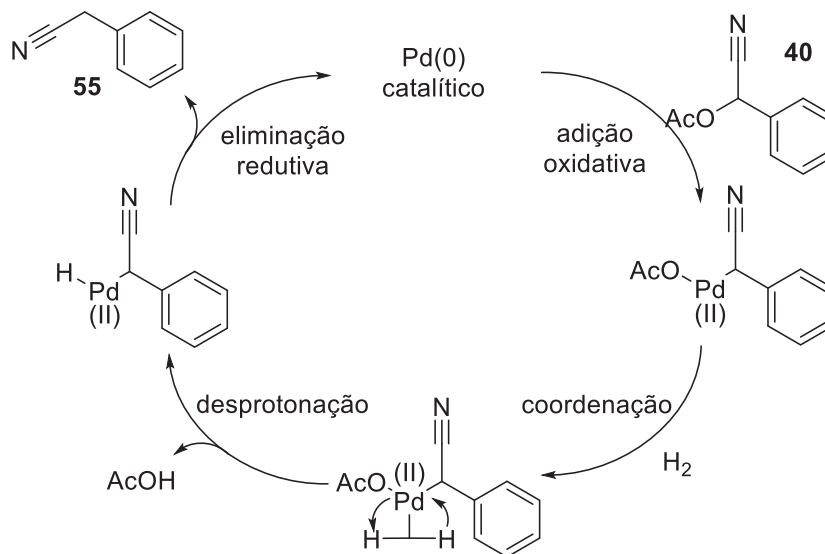
Devido ao insucesso da metodologia aplicada anteriormente, decidiu-se por testar a reação de hidrogenação, utilizando como catalisador paládio sobre carbono (Esquema 34).



Esquema 34. Tentativa de hidrogenação do composto **40** para obtenção do aminoálcool **53**

Após a análise do produto obtido, observou-se que o composto formado era a benzonitrila (**55**), sendo a formação deste produto atribuída a uma reação de acetólise

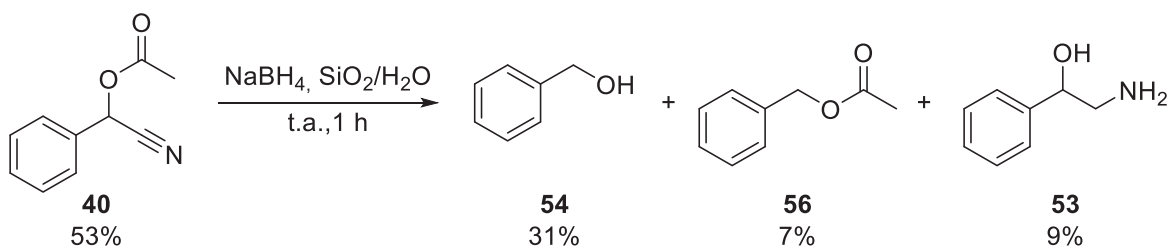
mediada por paládio, podendo seguir um mecanismo similar ao apresentado no Esquema 35.²²⁰



Esquema 35. Reação de acetólise do composto **40** mediada por paládio

Finalmente, a metodologia de redução com NaBH_4 utilizando sílica como ácido de Lewis²¹⁷ foi aplicada, a fim de testar se uma possível coordenação entre o alcóxido **40a** (Esquema 33) e o silício poderia evitar a reação de retro adição e, enfim, levar à formação do aminoálcool **53**.

Após 1 h de reação, o material bruto obtido foi analisado via CG-EM e a abundância relativa dos componentes foi determinada por integração das áreas dos picos do cromatograma. Assim, o álcool benzílico (**54**), acetato de benzila (**56**) e o aminoálcool de interesse (**53**) foram observados com 31, 7 e 9% de abundância relativa, respectivamente, e 53% para material de partida.

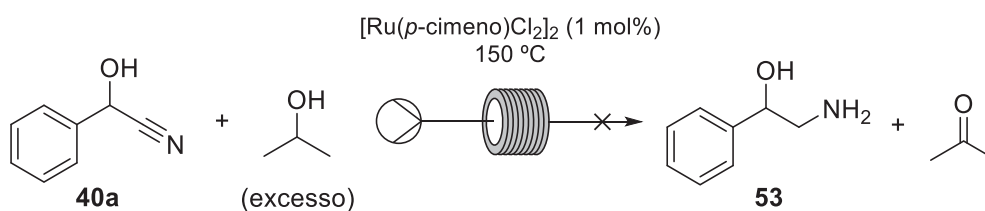


Esquema 36. Reação de redução do composto **40** levando a formação dos compostos **54** (31%), **56** (7%) e **53** (9%) (abundância relativa determinada via CG-EM)

Apesar da obtenção do aminoálcool de interesse, a metodologia empregada levou a somente 9% de conversão a esse produto e, ainda, com quantidade significativa de subprodutos.

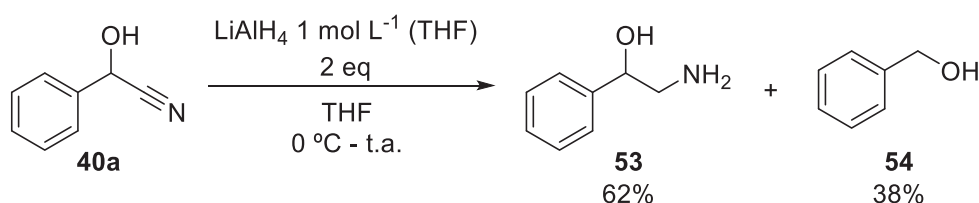
Desta forma, duas estratégias alternativas foram adotadas, visando a melhora da conversão do composto **40** ao aminoálcool correspondente.*

A primeira metodologia consistiu na tentativa de hidrogenação da ligação C≡N em fluxo contínuo, utilizando isopropanol como agente de transferência de hidrogênio e um complexo de rutênio como catalisador (Esquema 37). Apesar da metodologia ter sido eficiente em trabalho anterior envolvendo nitrilas,²²¹ quando a mandelonitrila foi submetida às mesmas condições reacionais, somente produtos da reação de retroadição de cianeto foram observados, sendo obtido benzaldeído como produto ao final da reação e nenhum traço do aminoálcool de interesse.



Esquema 37. Tentativa de hidrogenação do composto **40a** ao aminoálcool **53**

Finalmente, a reação de redução da nitrila utilizando $LiAlH_4$ foi novamente investigada, sendo utilizada uma solução comercial do agente redutor. Assim, a primeira reação foi realizada em modo batelada, utilizando dois equivalentes de agente redutor (Esquema 38) e resultando em 62% de conversão ao aminoálcool de interesse e álcool benzílico (38% de conversão) como subproduto da reação (valores de conversão determinados via RMN de 1H).



Esquema 38. Redução do composto **40a** ao aminoálcool **53** utilizando solução de $LiAlH_4$ como agente redutor

As condições reacionais utilizadas no modo batelada foram então aplicadas para o modo de fluxo contínuo, no entanto, somente o álcool benzílico foi observado (Tabela 8 –

* Os resultados apresentados deste ponto até o final deste tópico foram obtidos durante o estágio sanduíche realizado na *University of Cambridge* – Reino Unido, sob supervisão do professor Steven V. Ley no período de agosto/2018-janeiro/2019. O estágio sanduíche foi realizado com bolsa fornecida pela Capes.

entrada 1). Em função disso, algumas alterações foram realizadas nas condições da reação em fluxo contínuo e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Redução da mandelonitrila (**40a**) em fluxo contínuo

#		[] / mol L ⁻¹	f / mL min ⁻¹	Eq	T / °C	Produtos	Observações
1	Mandelonitrila	1	1	1	t.a.	Álcool benzílico	-
	LiAlH ₄	1	2	2			
2	Mandelonitrila	0,1	1	1	0	Álcool benzílico	Loop de injeção
	LiAlH ₄	0,1	1	1			
3	Mandelonitrila	0,1	1	4	0	Mandelonitrila (58%), benzaldeído (24%) e álcool benzílico (18%)	Loop de injeção
	LiAlH ₄	0,025	1	1			
4	Mandelonitrila	0,1	2,5	1	0	Álcool benzílico	-
	LiAlH ₄	0,2	2,5	2			

A utilização de somente 1 equivalente de redutor e o abaixamento da temperatura para 0 °C foram testados a fim de tornar a reação mais lenta, desta forma, tentando favorecer a formação do aminoálcool em detrimento ao álcool benzílico, no entanto, nenhuma conversão ao produto de interesse foi observada (Tabela 8 – entrada 2).

Posteriormente, a utilização de 4 equivalentes de mandelonitrila (**40a**) foi então avaliada (Tabela 8 – entrada 3), porém o material de partida foi recuperado em 58% e também foram observados benzaldeído e álcool benzílico em 24% e 18% de conversão (determinada via RMN de ¹H), respectivamente. A presença de benzaldeído na mistura é um indicativo que não houve redutor suficiente no meio e que a reação preferencial foi a reação ácido-base já demonstrada no Esquema 33.

Por fim, foi realizada a investigação de um menor tempo de residência na seletividade da reação, sendo empregados 2 equivalentes de redutor a 0 °C (Tabela 8 – entrada 4), no entanto, foi observado somente a formação de álcool benzílico. Tal fato sugere que, além da formação de álcool benzílico ser a reação preferencial, esta, por sua vez, se dá de maneira muito rápida (apenas 4 min de tempo de residência).

Em função dos resultados obtidos em fluxo contínuo, uma investigação mais aprofundada da reação foi realizada. Para isto, algumas variáveis foram estudadas inicialmente em modo batelada a fim de entender o efeito destas variáveis na seletividade da reação.

A primeira variável avaliada foi a ordem de adição dos reagentes. Desta forma, foram realizados dois experimentos: A) adição de uma solução de mandelonitrila ao agente redutor, B) adição do agente redutor à uma solução de mandelonitrila. Em ambos os casos foi utilizado 1 equivalente de LiAlH_4 e a adição foi realizada a 0 °C. Ambas as reações foram mantidas a temperatura ambiente *overnight* e o bruto reacional foi analisado via RMN de ^1H para determinar a taxa de conversão.

Na Figura 17 está destacada a faixa do espectro de RMN de ^1H onde aparecem os sinais referentes aos hidrogênios da posição benzílica do álcool benzílico (simpleto entre 4,65-4,69 ppm) e do aminoálcool (duplo duplete entre 4,59-4,65 ppm).

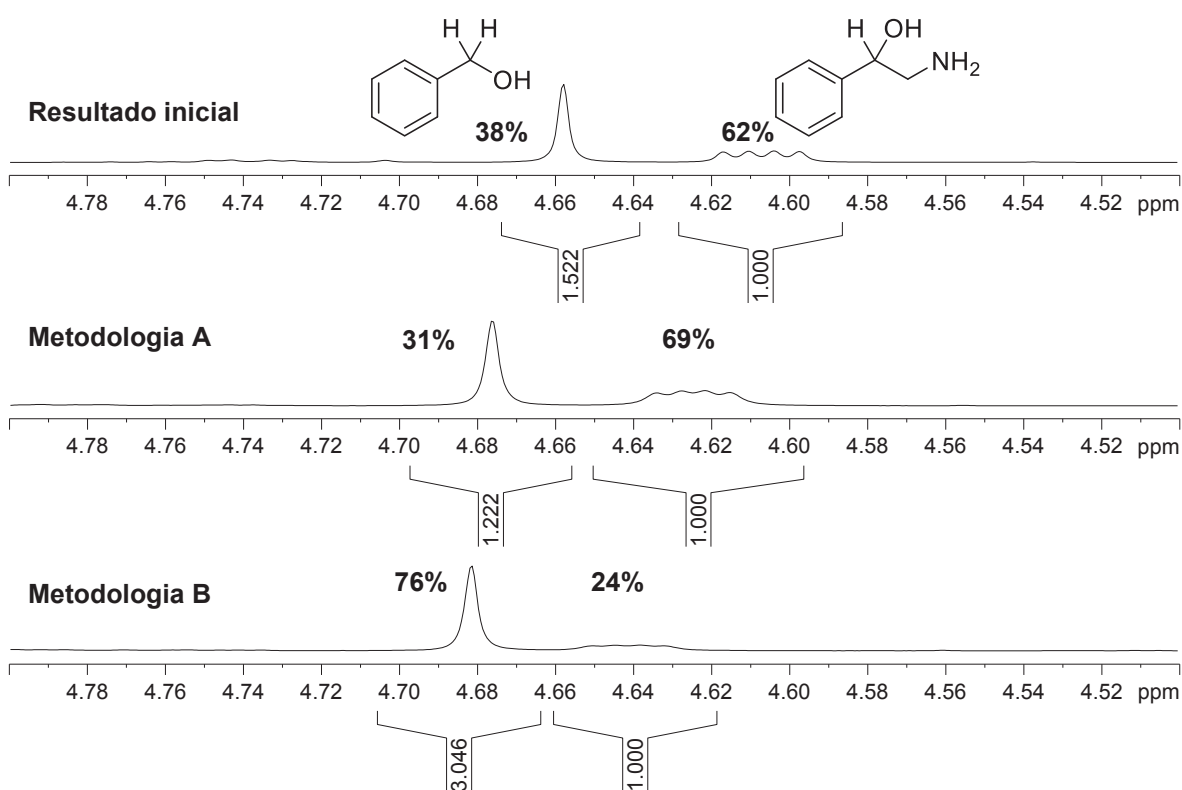


Figura 17. Faixa do espectro de RMN de ^1H da reação inicial em modo batelada (2 eq de LiAlH_4 adicionados à mandelonitrila), reação na condição A (adição de mandelonitrila a 1 eq de LiAlH_4) e na condição B (adição de 1 eq de LiAlH_4 à mandelonitrila), com as proporções entre álcool benzílico e aminoálcool

Foi observado que a adição de mandelonitrila ao agente redutor levou à uma maior formação do aminoálcool de interesse (69% de conversão), desta forma, as reações seguintes foram realizadas utilizando esta ordem de adição.

Posteriormente foi avaliada a influência da quantidade de equivalentes de agente redutor. Para isso, foi adotada como metodologia padrão a adição de mandelonitrila ao agente redutor e foram empregados 10 equivalentes (metodologia A) e 1 equivalente de LiAlH_4 (metodologia B). As duas reações foram acompanhadas via retirada de alíquotas nos tempos: 1) logo após a adição, 2) 15 min, 3) 30 min, 4) *overnight*. Os resultados obtidos para ambas as metodologias estão apresentados na Tabela 9 (valores de conversão determinados via RMN de ^1H).

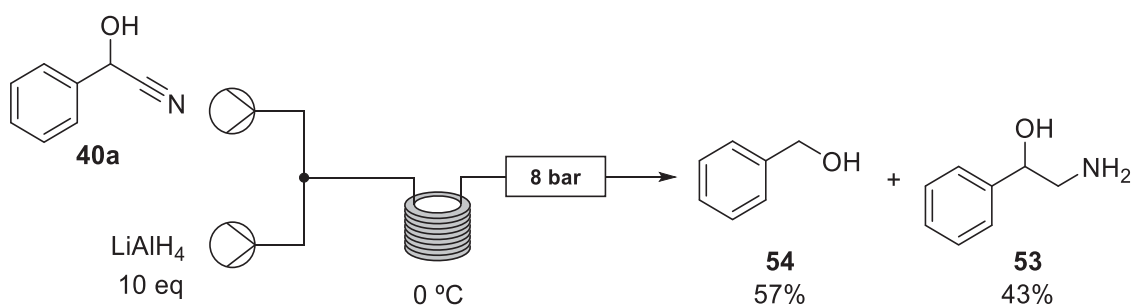
Tabela 9. Investigação do efeito do excesso de LiAlH_4 na redução da mandelonitrila (**40a**)

#	Metodologia	Tempo / min	Álcool benzílico / %	Aminoálcool / %
1	A	0	34	66
2	B	0	43	57
3	A	15	30	70
4	B	15	32	68
5	A	30	20	80
6	B	30	26	74
7	A	<i>overnight</i>	20	80
8	B	<i>overnight</i>	33	67

Condições reacionais: mandelonitrila (0,1 mmol), LiAlH_4 (metodologia A: 1 mmol; metodologia B: 0,1 mmol).

Foi possível observar que a quantidade de agente redutor teve uma leve implicação na seletividade da reação, sendo que houve maior formação de aminoálcool na reação realizada utilizando excesso de LiAlH_4 (10 eq). Também foi possível observar que a reação ocorreu de maneira rápida, não havendo mudanças significativas na taxa de conversão após 30 min de reação.

Em função dos melhores resultados utilizando 10 equivalentes de agente redutor, esta condição foi aplicada então para a reação em modo de fluxo contínuo, resultando em 57% de álcool benzílico e 43% do aminoálcool **53** (conversão determinada via RMN de ^1H) (Esquema 39).



Esquema 39. Redução do composto **40a** ao aminoálcool **53** em fluxo contínuo

Apesar da formação do composto de interesse na reação em modo de fluxo contínuo, a seletividade desta reação não foi comparável ao modo batelada (57% de álcool benzílico em fluxo contínuo e 20% em batelada).

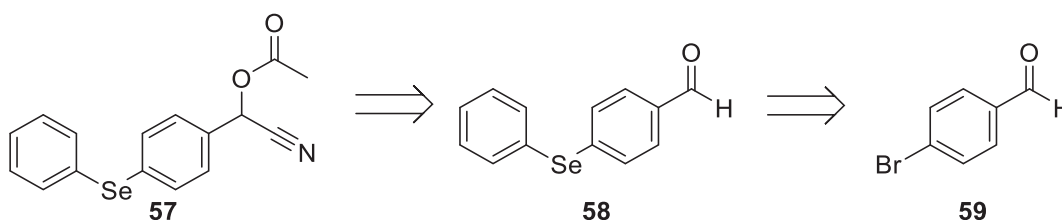
É importante ressaltar que também foram realizados ensaios em batelada e fluxo contínuo empregando as condições reacionais otimizadas e o acetato de mandelonitrila (**40**) como material de partida, no entanto, foram obtidos resultados similares às reações com a mandelonitrila (**40a**).

3.4. SÍNTESE DAS SUBSTÂNCIAS SELENILADAS

Após a otimização das condições reacionais para a síntese e derivatização dos compostos modelo, estas foram então aplicadas na preparação de substâncias seleniladas.

3.4.1. Síntese do acetato de 4-(fenilselenil)mandelonitrila (**57**)

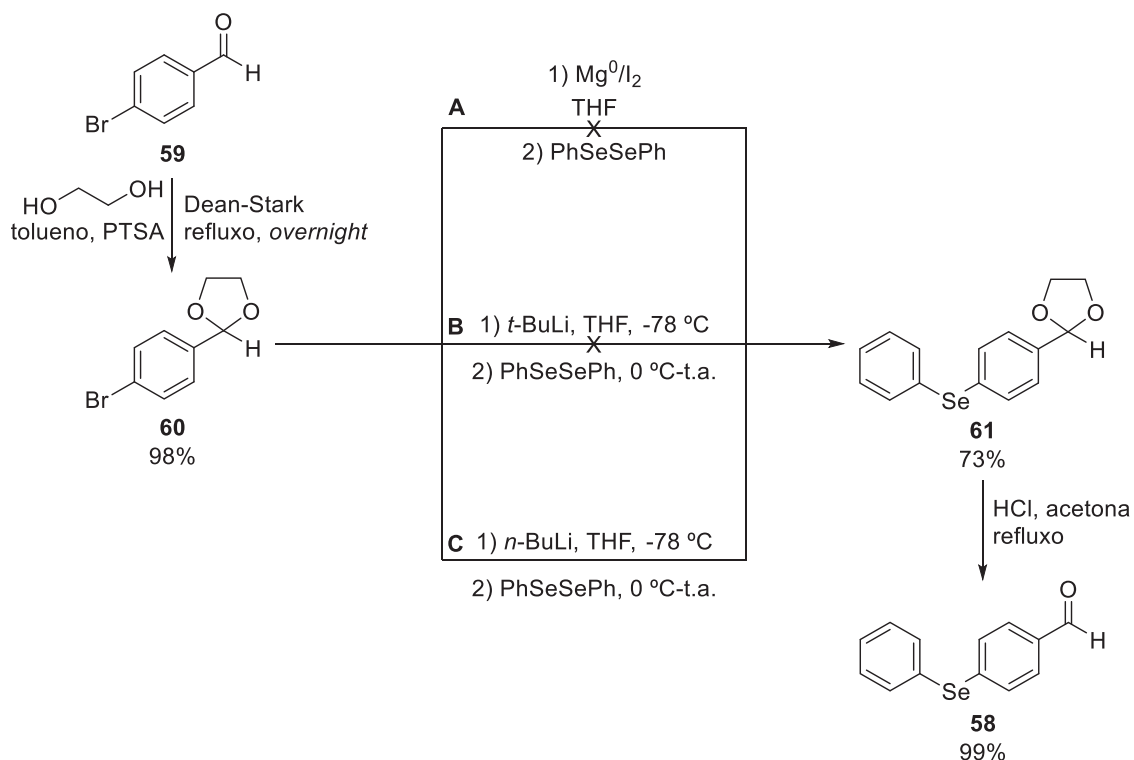
A estratégia adotada para a síntese do composto **57** foi a adição do íon cianeto ao aldeído contendo Se (**58**), o qual foi preparado a partir do *p*-bromobenzaldeído (**59**) (Esquema 40).



Esquema 40. Estratégia retrosintética para a preparação do composto **57**

Assim, duas metodologias foram aplicadas para a selenilação do anel aromático, sendo formação de um reagente de Grignard (Esquema 41 – A) e reação de troca

halogênio/lítio (Esquema 41 – B e C). Para ambas as metodologias foi necessária a proteção do aldeído **59** na forma do acetal **60**.



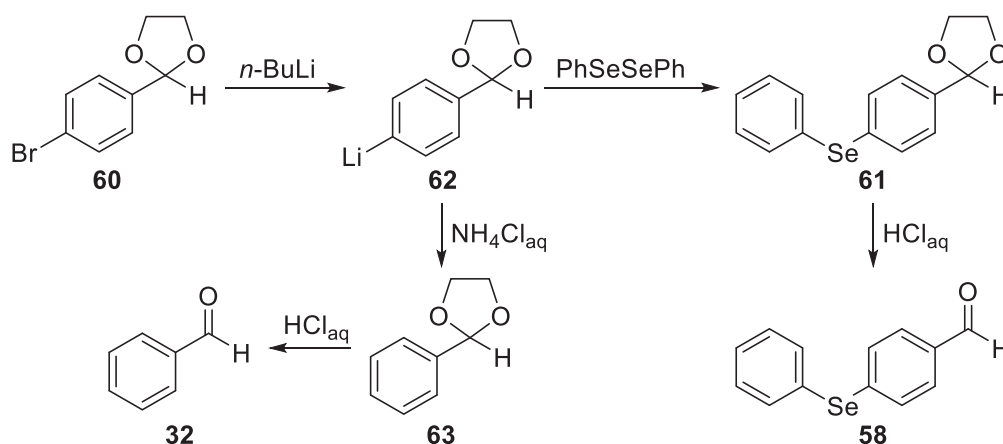
Esquema 41. Metodologias aplicadas para a síntese do aldeído **58**

Na metodologia de síntese A do Esquema 41 foi observado que não houve consumo do magnésio, ou seja, não ocorreu a formação do reagente de Grignard, impossibilitando a inserção da porção –SePh. Na reação empregando *t*-butil lítio, uma mistura complexa de compostos foi obtida como produto da reação, sendo o acetal **61** um dos produtos minoritários presente na amostra (determinado via CG-EM).

Diante do insucesso das metodologias anteriores, a estratégia adotada para a síntese do aldeído **58** foi a reação empregando *n*-butil lítio. Para essa reação cuidados adicionais com a temperatura foram tomados a fim de evitar a formação de um possível produto de alquilação do anel aromático.²²² Desta forma, a reação foi mantida a -78 °C durante todo o tempo de adição do *n*-butil lítio, bem como na adição do disseleneto de difenila, sendo então deixada a 0 °C e aquecida lentamente até a temperatura ambiente. O acetal **61** foi obtido com rendimento de 73% e pode então ser hidrolisado ao aldeído de interesse (**58**). O rendimento global para a síntese do aldeído **58** foi de 71%.

Apesar do sucesso na síntese do aldeído **58**, o composto foi obtido com 95% pureza, sendo os outros 5% referentes ao benzaldeído (**32**). A presença do composto não substituído pode ser justificada pela reação de uma fonte H⁺ com o ânion intermediário (**62**)

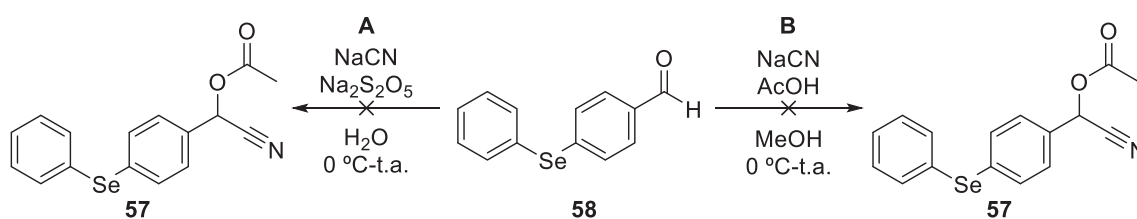
ao ser adicionada solução saturada de NH_4Cl no *quenching* da reação. Desta forma, após a hidrólise do acetal **63**, há a formação do benzaldeído não substituído (**32**) (Esquema 42).



Esquema 42. Obtenção do aldeído não substituído (benzaldeído, **32**) na rota empregada para a síntese do composto **58**

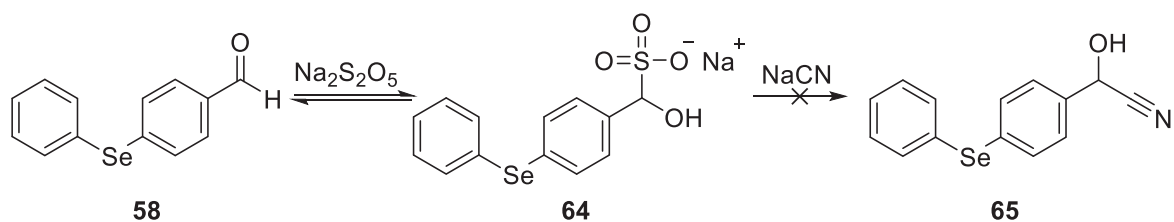
Deve-se destacar que os compostos **58** e **32** possuem polaridade muito semelhante e, devido a esse fator, não foi possível o isolamento do composto **58** via cromatografia em coluna de sílica-flash. Desta forma, o aldeído **58** foi utilizado nas etapas posteriores com o 5% de benzaldeído.

Após a síntese do aldeído **58**, este foi então utilizado como material de partida para obtenção do acetato de cianoidrina **57** (Esquema 43), sendo empregadas metodologias para inserção de cianeto na presença de metabissulfito de sódio¹⁹² ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) (Esquema 43 – A) ou ácido acético (Esquema 43 – B).¹⁹³



Esquema 43. Metodologias utilizadas para a síntese do composto **57**

Quando a metodologia A (Esquema 43) foi empregada, foi observada a formação de um sólido branco no meio reacional, que se decompôs na etapa de extração líquido-líquido, levando novamente ao aldeído **58**. O sólido em questão pode ser o sal de bissulfito (**64**) formado como intermediário da reação (Esquema 44).



Esquema 44. Reação do aldeído **58** com metabissulfito de sódio levando à formação do sal de bissulfito **64**

Na metodologia B (Esquema 43) observou-se, via cromatografia em camada delgada (Figura 18), que a cianoidrina **65** foi formada com sucesso, no entanto, na etapa de extração líquido-líquido o composto **65**, ao entrar em contato com solução saturada de NaHCO_3 , retornou ao aldeído de partida (**58**).

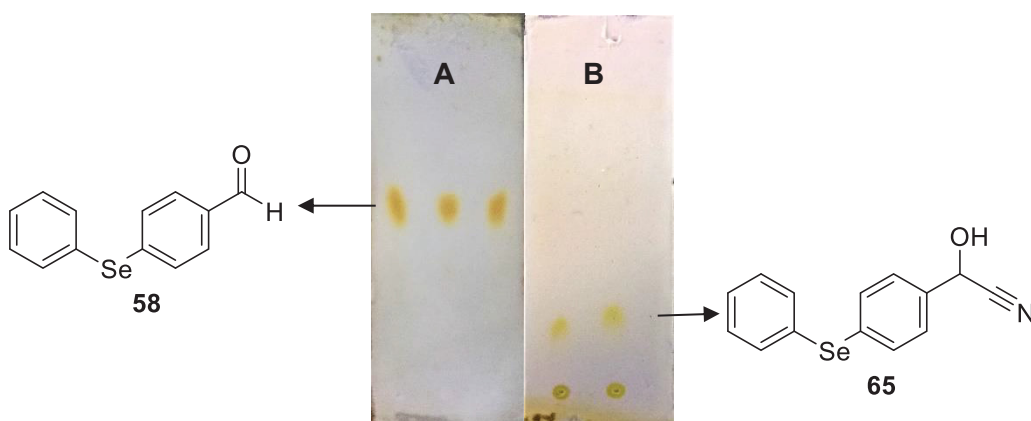
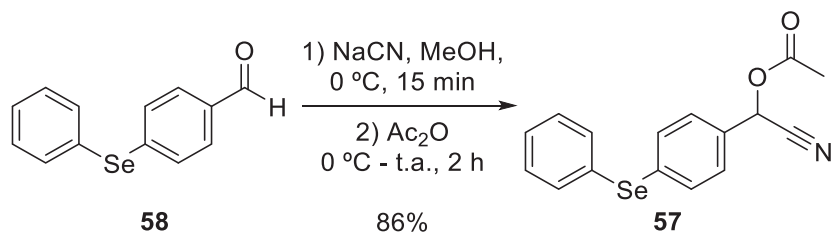


Figura 18. Placas cromatográficas demonstrando o aldeído de partida ao início da reação (A) e a cianoidrina formada antes da extração (B). Fase móvel: hexano:acetato de etila (9:1). Revelador: I_2

Devido à instabilidade da cianoidrina **65**, mesmo quando foi utilizado somente água na etapa de extração líquido-líquido, optou-se por realizar a reação de acetilação *in situ* (Esquema 45).



Esquema 45. Adição de cianeto ao aldeído **58** seguida pela acetilação *in situ*, levando a formação do composto **57**

Um fator importante a ser considerado é que o composto **57** também foi obtido com 5% de contaminante não-substituído, no entanto, a separação destes dois compostos via cromatografia em coluna foi possível devido à maior diferença de polaridade quando comparados aos aldeídos de partida (**58** e **32** – Esquema 42). Desta forma, o acetato de 4-(fenilselenil)mandelonitrila (**57**) pode então ser obtido com bom rendimento (86%) e alta pureza, na forma de um sólido amarelado (Figura 19).

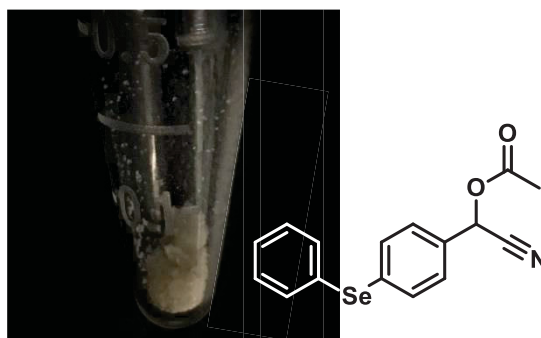


Figura 19. Aspecto físico do composto **57**

A formação do composto **57** foi comprovada pelas análises de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se , infravermelho e espectrometria de massas (vide material suplementar), destacando-se os sinais referentes ao C da carbonila da função éster e da função nitrila em 168,8 e 115,9 ppm, respectivamente, no RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 20).

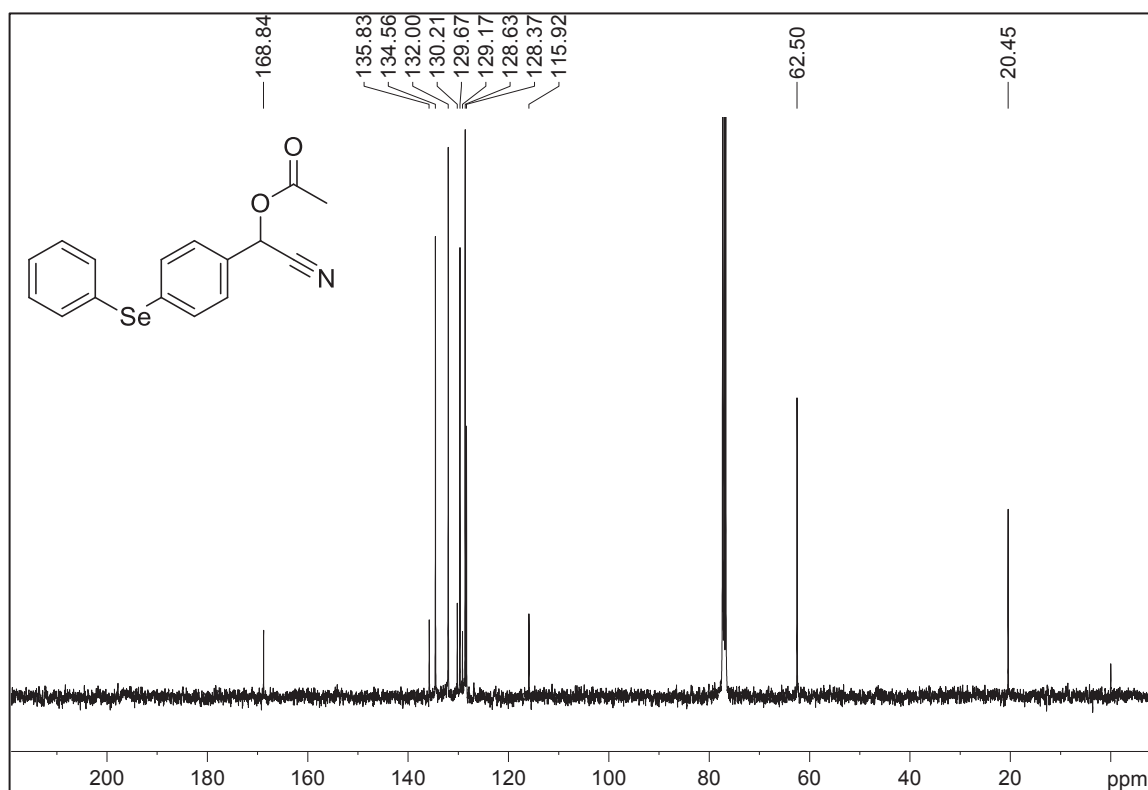


Figura 20. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **57** (100 MHz, CDCl_3 , TMS)

3.5. RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA (RCE) DO COMPOSTO **57** EM BATELADA E FLUXO CONTÍNUO

A reação de RCE do composto **57** foi realizada empregando a metodologia já descrita no item 3.2.2.4. O parâmetro concentração do substrato foi variado, sendo empregadas as concentrações de 0,05 mol L⁻¹ e 0,1 mol L⁻¹, visando uma melhor comparação entre os sistemas de batelada e fluxo contínuo.

Os resultados das reações de RCE nas duas concentrações em ambos os modos estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Resolução cinética enzimática do composto **57** em batelada e fluxo contínuo

#	Modo	t / min	f / mL min ⁻¹	c [a] / %	e.e. [b] / %		E [d]	r / μmol min ⁻¹ g ⁻¹	[] / mol L ⁻¹
					(R)-57	(S)-65 [c]			
1	Fluxo	8,6 [e]	0,1 [f]	49	94	>99	>200	6,25 [g]	0,05
2		8,6 [e]	0,1 [f]	46	84	>99	>200	11,50 [g]	0,1
3	Batelada	240	-	50	>99	>99	>200	10,42 [h]	0,05
4		360	-	50	98	>99	>200	6,94 [h]	0,1

[a] Conversão: $ee_s / (ee_s + ee_p)$. [b] Excesso enantiomérico: $(R - S) / (R + S) \times 100$ (determinado via análise em cromatografia gasosa). [c] Determinado via derivatização ao propionato correspondente. [d] Razão enantiomérica: $E = \ln \{ [ee_p (1 - ee_s)] / (ee_p + ee_s) \} / \ln \{ [ee_p (1 + ee_s)] / (ee_p + ee_s) \}$. [e] Tempo de residência: volume do reator / vazão. [f] 2 ciclos de eluição. [g] Produtividade (fluxo): $([P] f) / m_e$. [P] = concentração do produto (μmol mL⁻¹), f = vazão/número de ciclos (mL min⁻¹), m_e = massa de enzima (g). [h] Produtividade (batelada): $n_P / (t m_e)$. n_P = quantidade de matéria de produto (μmol), t = tempo de reação (min), m_e = massa de enzima (g).

A reação de RCE do composto **57** foi altamente seletiva ($E > 200$) para todas as condições reacionais testadas (batelada e fluxo contínuo nas concentrações de 0,05 e 0,1 mol L⁻¹), no entanto, algumas diferenças foram observadas quando comparamos isoladamente os dois modos.

Em fluxo contínuo, a reação de RCE alcançou maiores conversões quando realizada na concentração de 0,05 mol L⁻¹ (Tabela 10 – entrada 1), no entanto, uma maior

produtividade foi observada para a concentração de 0,1 mol L⁻¹ (Tabela 10 – entrada 2), demonstrando que a reação nesta concentração se torna mais atrativa para reações em maior escala.

No modo batelada, a reação na concentração de 0,05 mol L⁻¹ mostrou comportamento ideal (Figura 21), ou seja, após alcançar 50% de conversão não houve transformação do enantiômero *R* (verificado via análise de alíquotas posteriores ao tempo indicado na Tabela 10 – entrada 3). Na reação realizada em 0,1 mol L⁻¹ o mesmo não foi observado, sendo que após o tempo indicado na Tabela 10 – entrada 4 o e.e. do substrato manteve-se em 98% enquanto o e.e. do produto começou a diminuir de >99%. Este comportamento pode ser justificado devido ao fato de que o produto da reação (**65**), bem como o aldeído **58**, resultante do equilíbrio existente, podem agir como inibidores enzimáticos, podendo levar à diminuição na atividade enzimática e também na estereosseletividade da reação. É importante ressaltar que ambas as classes de compostos citadas já foram relatadas na literatura como sendo inibidores de lipases^{209,210} e outras classes de enzimas.²¹¹

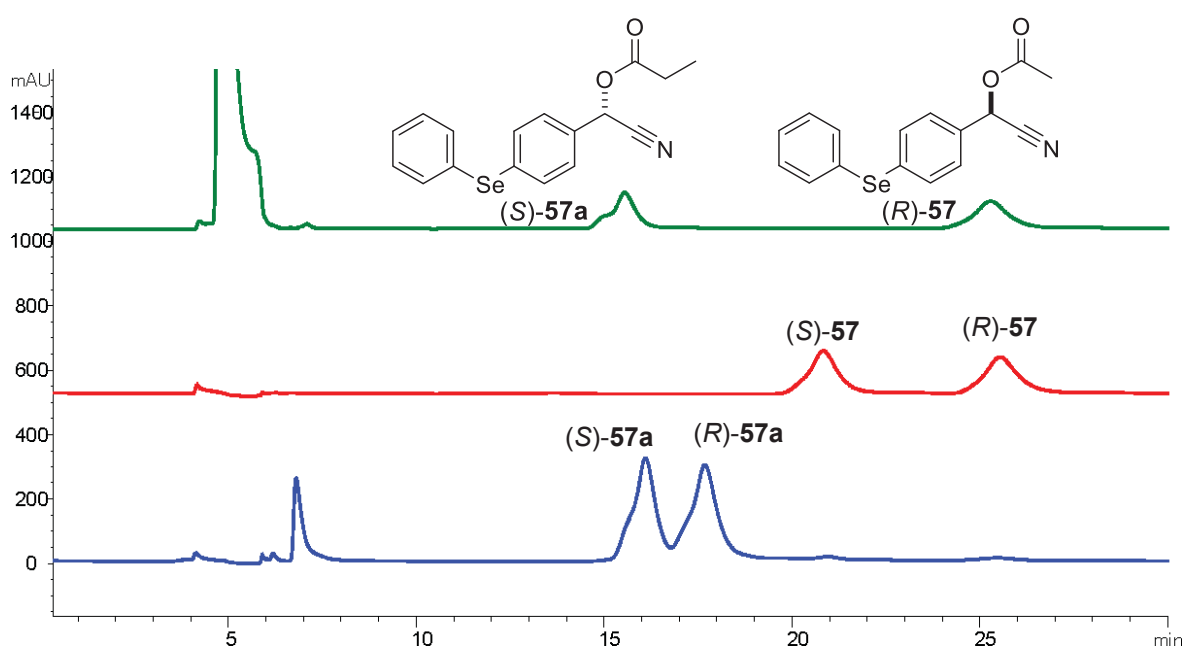
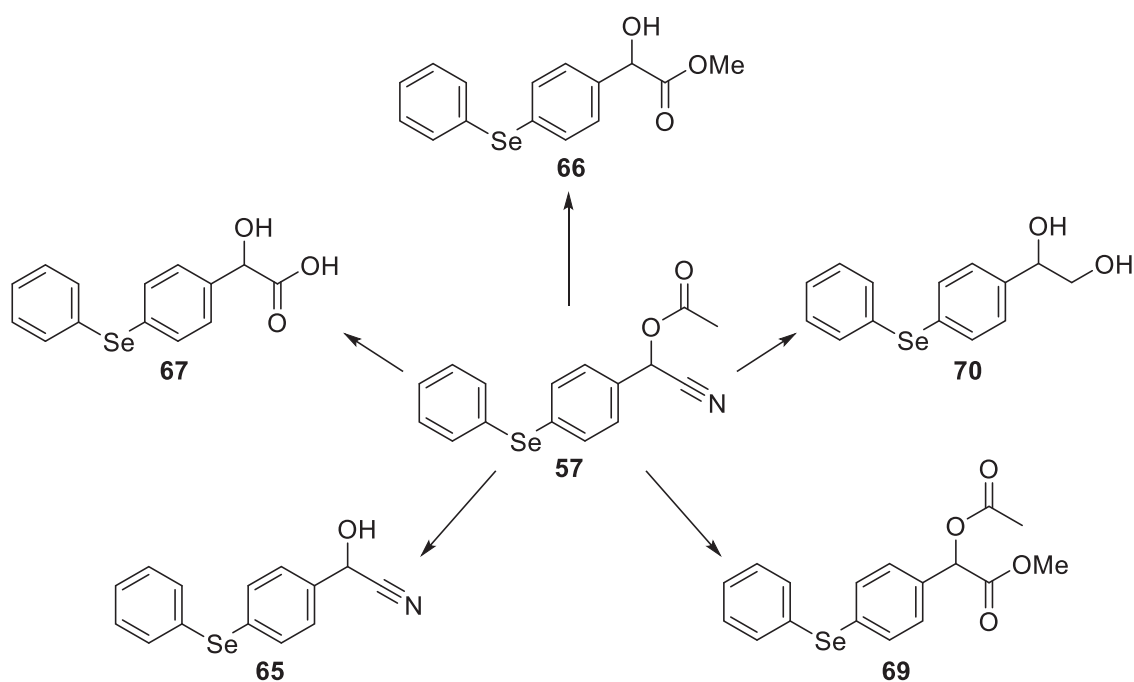


Figura 21. Cromatograma representativo da alíquota reacional (Tabela 10 – entrada 3; verde) e dos padrões racêmicos do composto (*RS*)-**57** (vermelho) e (*RS*)-**57a** (azul)

O fator inibitório é predominante quando a reação é realizada em maiores concentrações e também em modo batelada, visto que em fluxo contínuo os compostos são rapidamente retirados do contato com o biocatalisador.

3.6. SÍNTESE DOS SELENETOS POLIFUNCIONALIZADOS DERIVADOS DO COMPOSTO **57**

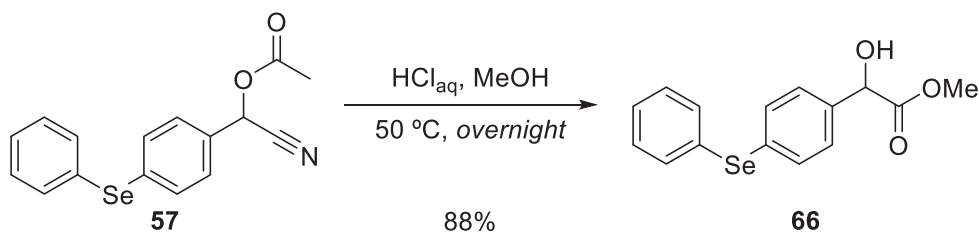
O acetato de 4-(fenilselenil)mandelonitrila (**57**) na forma de racemato foi utilizado como material de partida para uma série de selenetos polifuncionalizados (Esquema 46), visando uma triagem inicial acerca da atividade antioxidante destes compostos.



Esquema 46. Derivatização do racemato do composto **57** a uma série de selenetos polifuncionalizados

3.6.1. Síntese do 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (**66**)

O α -hidroxiéster **66** foi sintetizado com 88% de rendimento via reações de hidrólise dos grupos éster e nitrila e de esterificação *in situ* em meio ácido e MeOH (Esquema 47).²¹⁵

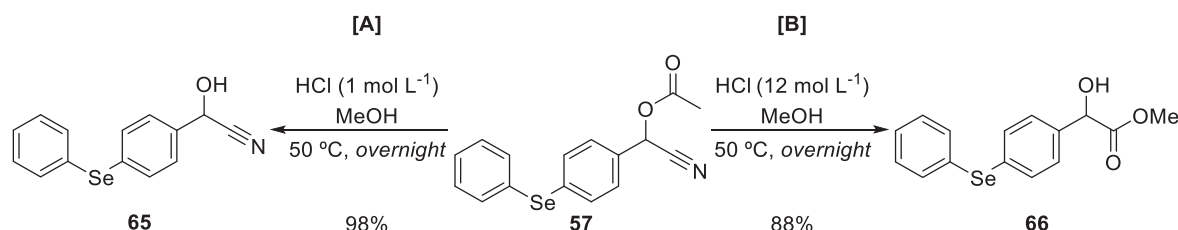


Esquema 47. Síntese do α -hidroxiéster **66** a partir do composto **57**

Um fator considerado nesta etapa foi a concentração do ácido utilizado para a reação de hidrólise. Desta forma, o composto **57** foi submetido à reação de hidrólise utilizando

solução aquosa concentrada de HCl (aproximadamente 12 mol L⁻¹) e diluída (1 mol L⁻¹). Isso porque foi observado que, para a reação utilizando HCl 1 mol L⁻¹, houve somente a hidrólise do éster, sendo possível isolar a cianoidrina **65** como produto desta reação (Esquema 48 – A). Destaca-se que a síntese do composto **65** não havia sido possível até o momento devido sua baixa estabilidade nas condições reacionais testadas.

O composto **65**, quando sintetizado em meio ácido, foi obtido na sua forma pura e estável, levando a um sólido branco (Figura 22 – A) com rendimento 98%.



Esquema 48. Produtos obtidos na reação de hidrólise [A] e hidrólise + esterificação [B] do composto **57**

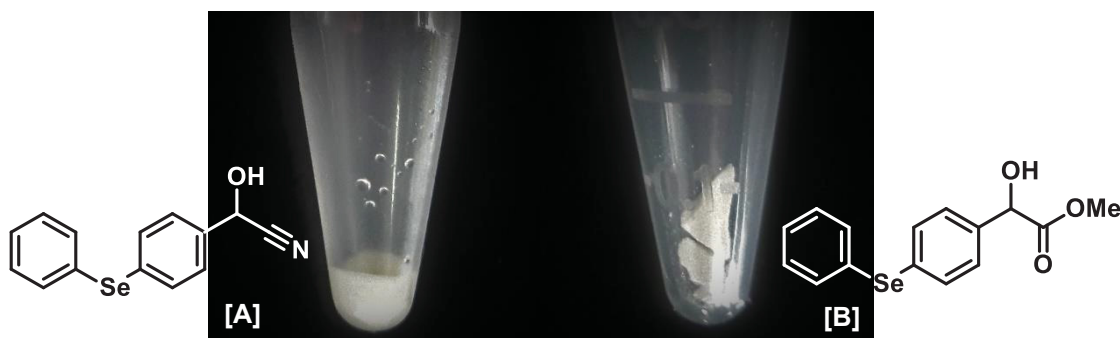


Figura 22. Aspecto físico dos compostos **65** (A) e **66** (B)

A reação empregando solução concentrada de HCl (Esquema 48 – B) levou ao composto **66** na forma de um sólido branco (Figura 22 – B) com rendimento de 88%. Destaca-se que o composto **66** foi obtido puro e não sofreu degradação em solvente, desta forma, pode-se afirmar que as impurezas presentes em algumas sínteses anteriores são referentes ao composto não-substituído, neste caso o mandelato de metila (**49**), presente como contaminante na amostra.

A formação dos compostos **65** e **66** foi comprovada pelas análises de RMN de ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se e infravermelho (vide material suplementar), destacando-se as bandas referentes aos estiramento O-H e C≡N em 3414 e 2250 cm⁻¹ no espectro no infravermelho do composto **65** (Figura 23) e os dupletos em 3,40 e 5,14 ppm referentes aos hidrogênios da ligação O-H e da posição benzílica do composto **66**, respectivamente, no RMN de ¹H (Figura 24).

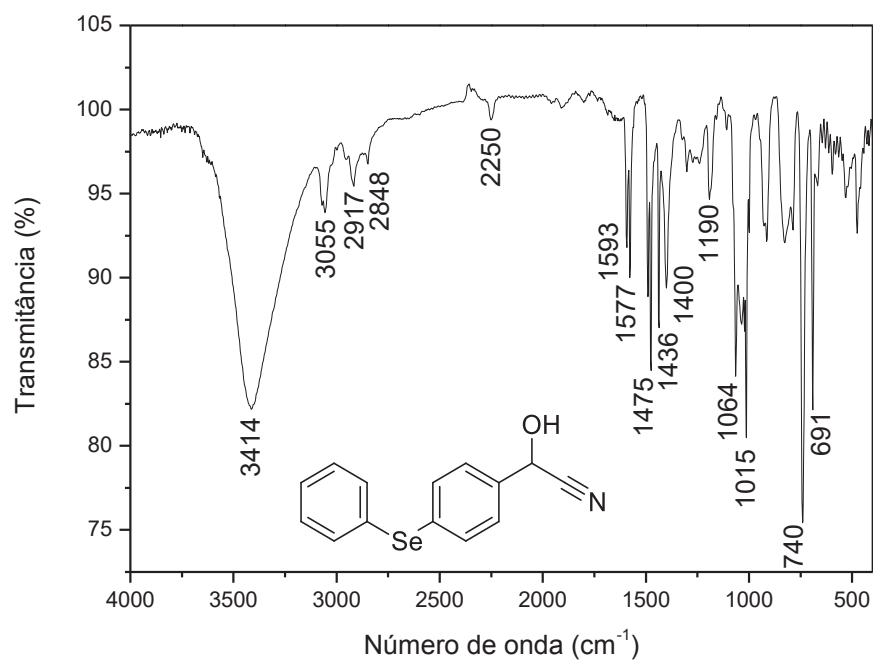


Figura 23. Espectro no infravermelho do composto **65**

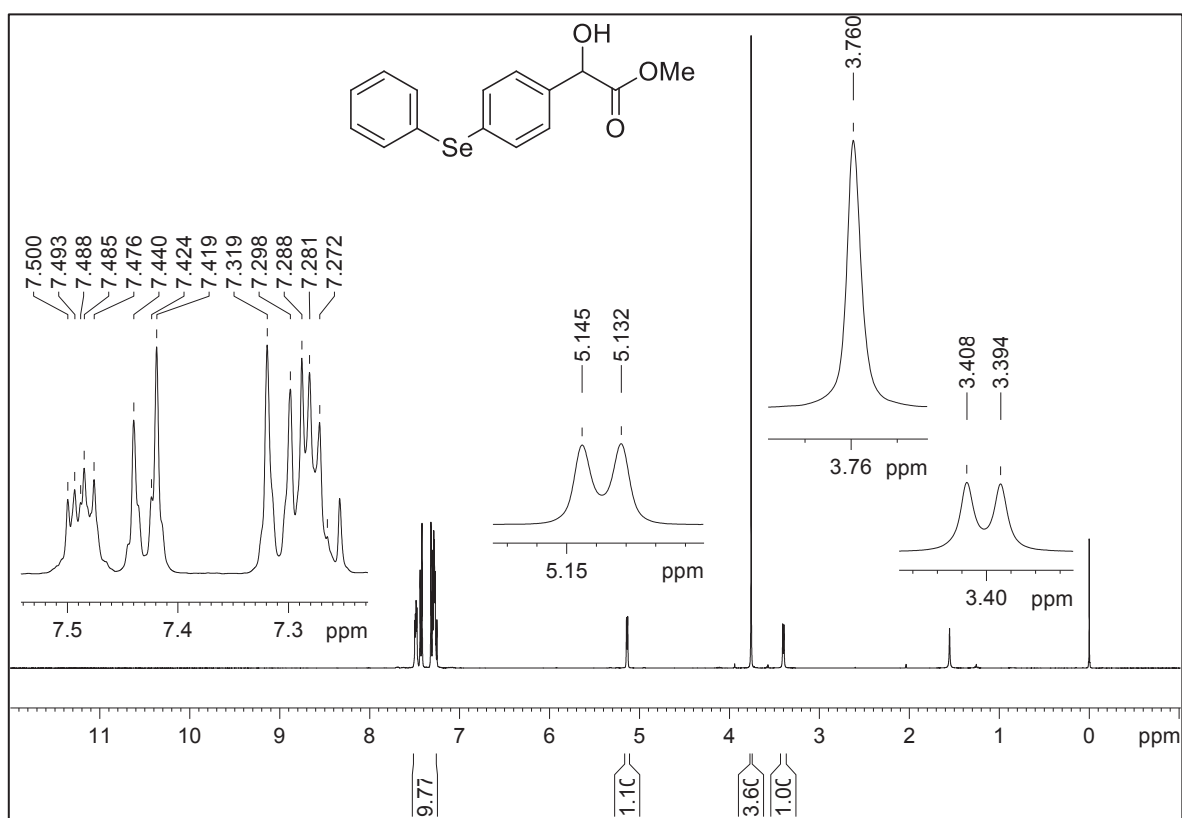
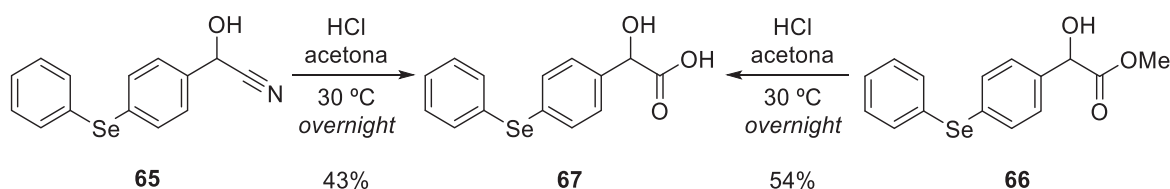


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do composto **66** (400 MHz, CDCl_3 , TMS)

3.6.2. Síntese do ácido 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acético (**67**)

A síntese do α -hidroxiácido **67** a partir do precursor **57** não resultou no produto de interesse com alto grau de pureza, mesmo após diversas etapas de purificação. Desta forma, os compostos **65** e **66** foram então empregados como materiais de partida para a preparação do composto **67** (Esquema 49).²¹⁴



Esquema 49. Síntese do α -hidroxiácido **22** a partir dos compostos **20** e **23**

Ambas metodologias necessitaram de ao menos uma etapa de purificação, sendo inicialmente realizada uma extração ácido-base para separar o α -hidroxiácido **67** de outros compostos presentes no meio reacional. É importante ressaltar que, ao adicionar solução aquosa saturada de Na_2CO_3 até pH 11, houve a formação de uma suspensão de sólido branco insolúvel nas fases aquosa e orgânica, referente ao sal de carboxilato **68** (Figura 25).

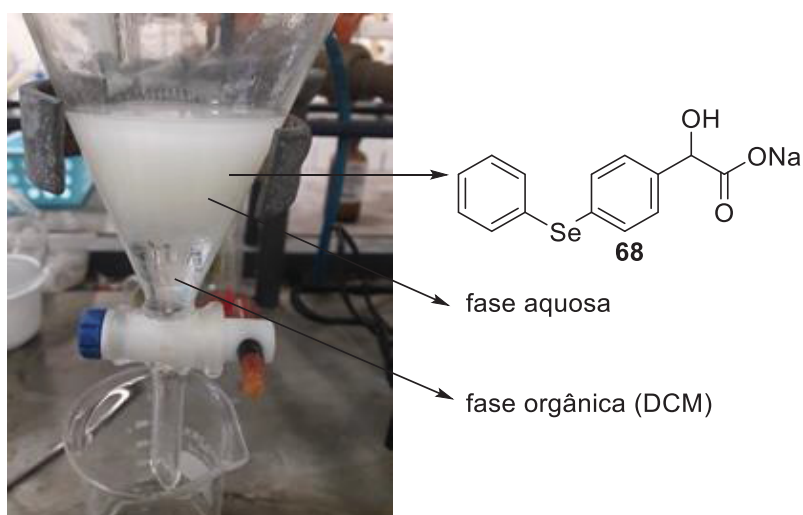


Figura 25. Funil de separação contendo diclorometano (DCM) e solução saturada de Na_2CO_3 com a formação da suspensão do sal de carboxilato **68**

Após a adição de solução aquosa de HCl (1 mol L^{-1}) até pH 2 foi observado que o sólido branco se tornou solúvel na fração orgânica, dando origem ao α -hidroxiácido **67** na forma de um sólido branco (Figura 26).

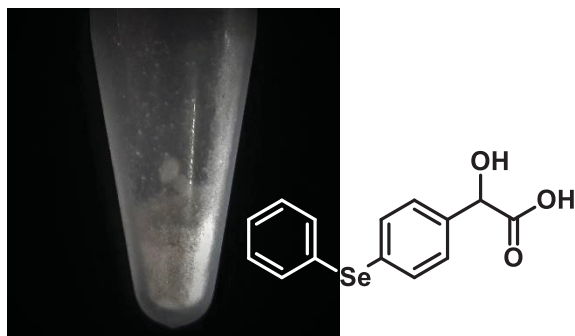


Figura 26. Aspecto físico do composto **67**

Na síntese empregando o composto **65** como material de partida o produto **67** foi obtido na sua forma pura após a extração ácido-base, com rendimento de 43%. Para a síntese a partir do composto **66** foi necessária também uma etapa de filtração em sílica para a remoção de impurezas remanescentes após a primeira etapa de purificação. Desta forma, o composto **67** foi então obtido na sua forma pura após as duas etapas de purificação com rendimento de 53%.

A formação do composto **67** foi comprovada pelas análises de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se e infravermelho (vide material suplementar), destacando-se o sinal em 175,6 ppm referente ao C da carbonila da função ácido carboxílico no RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 27).

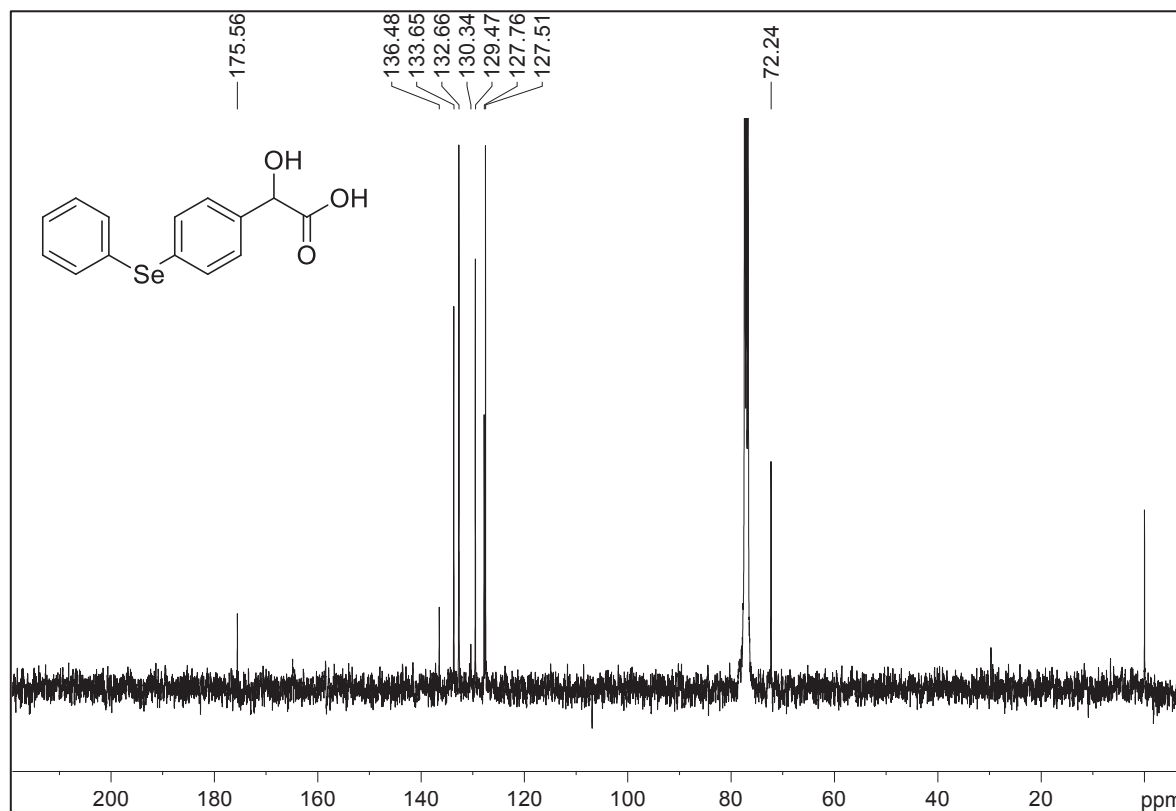
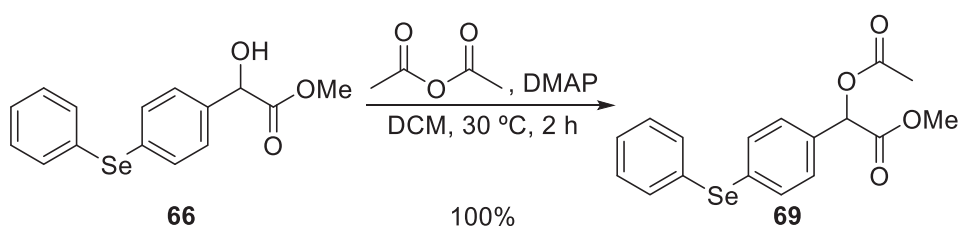


Figura 27. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67** (100 MHz, CDCl_3 , TMS)

3.6.3. Síntese do 2-acetoxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (**69**)

Uma vez que o α -hidroxiéster **66** pode ser obtido com alta pureza e estabilidade na síntese descrita no item 3.2.1, este foi submetido a reações de derivatização visando aumentar a gama de compostos sintetizados.

Assim, a primeira modificação estrutural proposta foi a proteção da hidroxila livre na forma do acetato correspondente, empregando anidrido acético como doador acila (Esquema 50).



Esquema 50. Síntese do diéster **69** a partir do α -hidroxiéster **66**

O diéster **69** pode ser obtido com sucesso empregando a metodologia de acilação, levando a obtenção de um sólido branco (Figura 28) com rendimento quantitativo.



Figura 28. Aspecto físico do composto **69**

A formação do composto **69** foi comprovada pelas análises de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se e infravermelho (vide material suplementar), destacando-se as bandas em 1757 e 1740 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{O}$ das duas carbonilas presentes na estrutura no espectro no infravermelho (Figura 29), bem como os dois sinais em 169,1 e 170,2 ppm referentes aos C das carbonila da função éster carboxílico no RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 30).

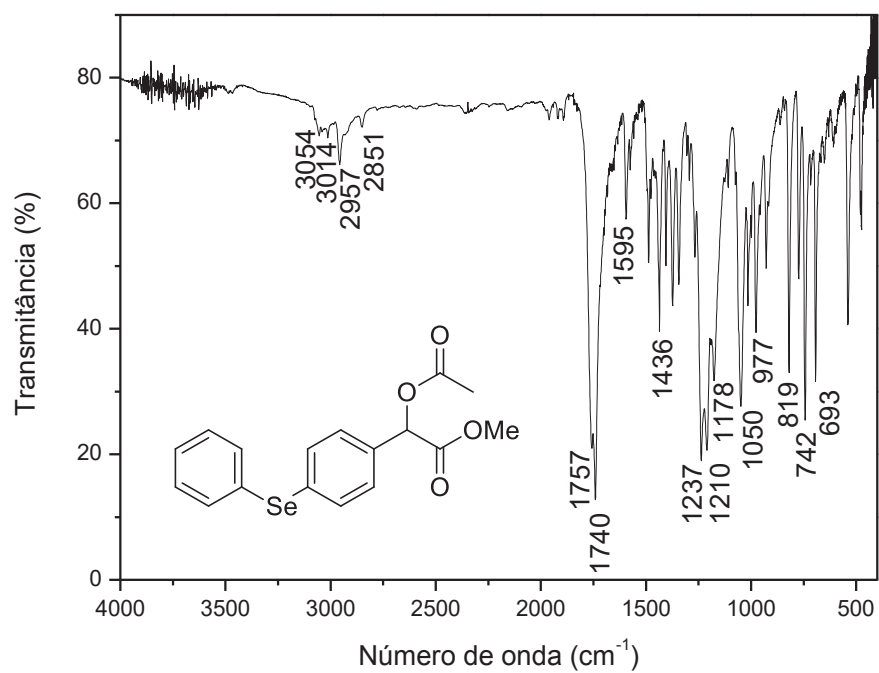


Figura 29. Espectro no infravermelho do composto **69**

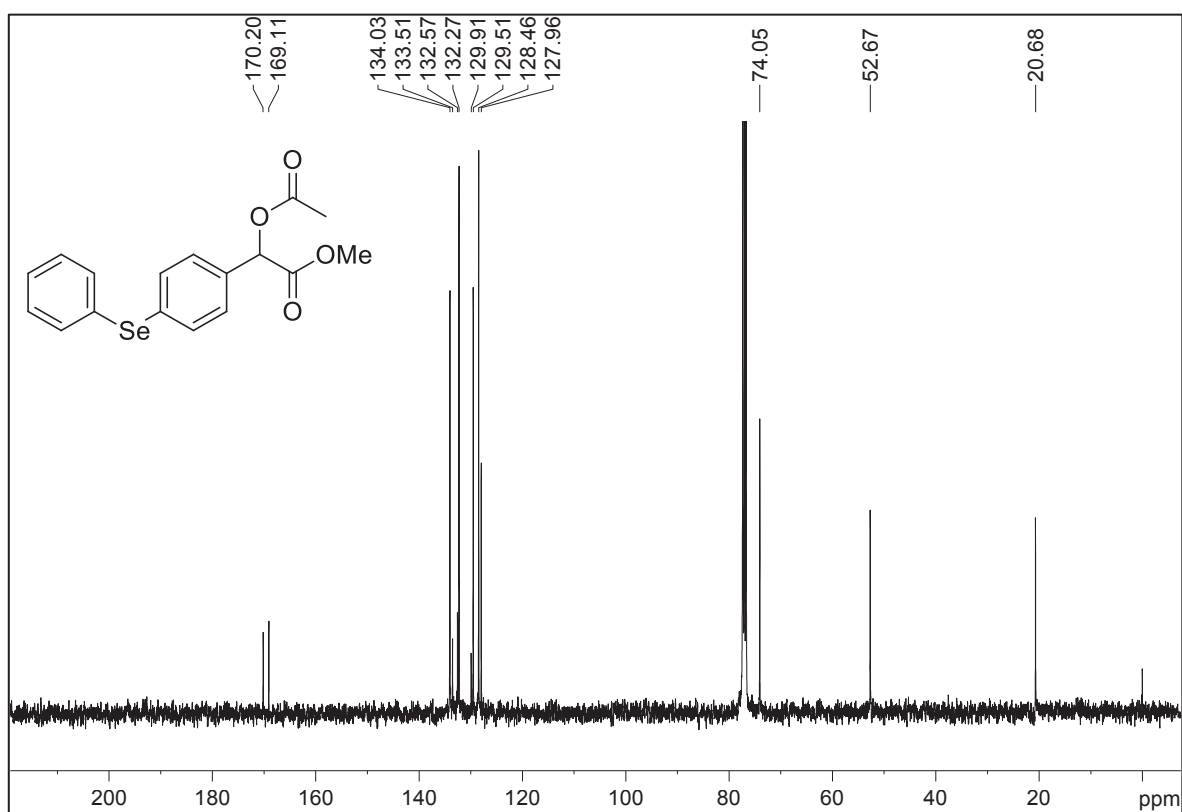
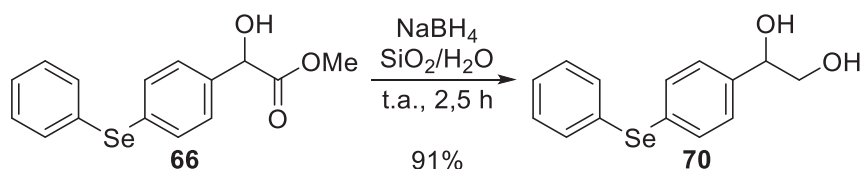


Figura 30. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **69** (100 MHz, CDCl₃, TMS)

3.6.4. Síntese do 1-(4-(fenilselenil)fenil)etano-1,2-diol (**70**)

Outra modificação estrutural efetuada no composto **66** foi a redução da porção éster empregando NaBH_4 em SiO_2 úmida, levando a formação do diol **70** em 91% de rendimento (Esquema 51).²¹⁷



Esquema 51. Síntese do diol **70** a partir do α -hidroxiéster **66**

A síntese do diol **70** levou a um sólido branco (Figura 31) com rendimento de 91%.

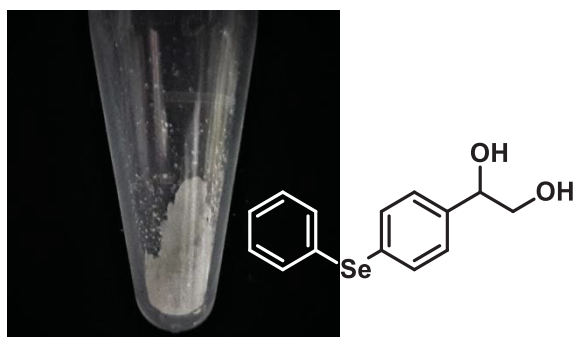


Figura 31. Aspecto físico do composto **70**

A formação do composto **70** foi comprovada pelas análises de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se e infravermelho (vide material suplementar), destacando-se os duplo dupletos em 3,63 e 3,75 ppm referentes aos H do grupo metileno ligado ao álcool primário, apresentando acoplamento geminal e vicinal, e o duplo duplete em 4,78 ppm referente ao H da posição benzílica, apresentando acoplamento vicinal com cada H do grupo metileno, no RMN de ^1H (Figura 30).

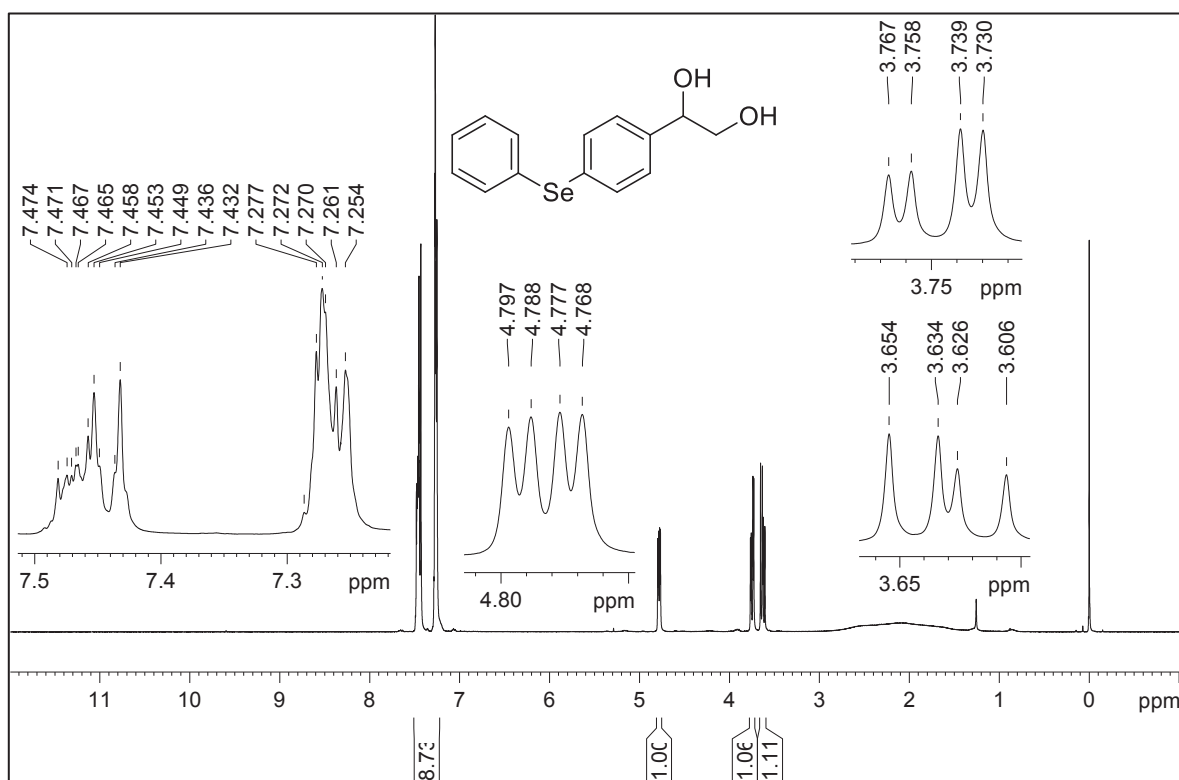
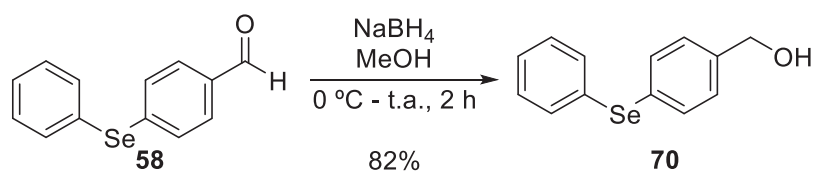


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do composto **70** (400 MHz, CDCl_3 , TMS)

3.6.5. Síntese do (4-(fenilselenil)fenil)metanol (**71**)

A síntese do composto **71** foi proposta para que se pudesse avaliar se haveria influência do substituinte na posição benzílica, bem como da quiralidade, na atividade antioxidante do composto.

Para isso, o aldeído **58** foi submetido a reação de redução com NaBH_4 em metanol, segundo metodologia clássica para redução de aldeídos e cetonas (Esquema 52).¹⁹²



Esquema 52. Síntese do álcool benzílico **71** a partir do aldeído **58**

O álcool benzílico **71** foi obtido na forma de um sólido branco (Figura 33), resultando em 82% de rendimento.

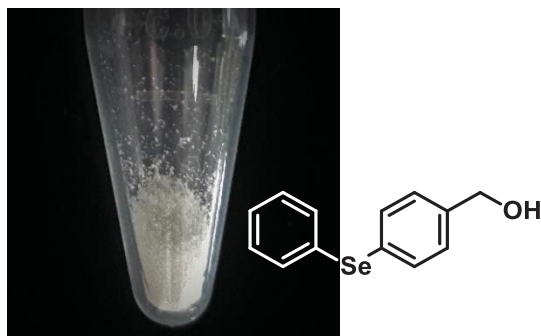


Figura 33. Aspecto físico do composto 71

3.7. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Uma vez concluídas as etapas de síntese, os compostos obtidos foram encaminhados para avaliação da atividade antioxidante. Para isto, os compostos foram renomeados com o prefixo LQ seguido do número correspondente, de acordo com a tabela de substâncias adotada pelo nosso grupo de pesquisa (Figura 34).

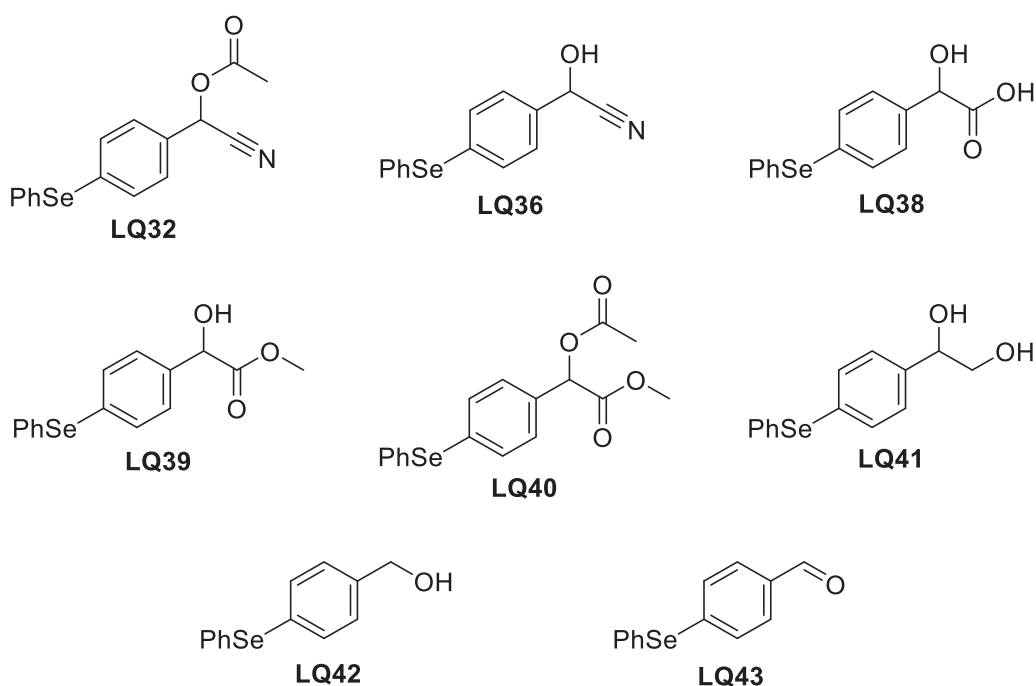
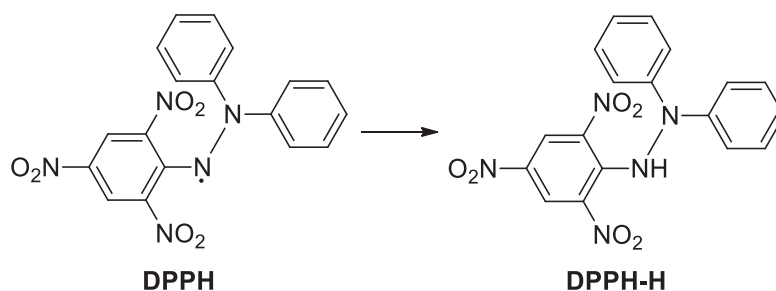


Figura 34. Compostos encaminhados para avaliação da atividade antioxidante

A avaliação da atividade antioxidante foi realizada em colaboração com a Profa. Dra. Cecília Edna Mareze da Costa, no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Maringá (UEM). A metodologia utilizada para a determinação da atividade antioxidante foi a reação com o radical DPPH, levando à forma reduzida DPPH-H (Esquema 53).²²³



Esquema 53. Estruturas químicas do radical DPPH e da sua forma reduzida DPPH-H

A atividade antioxidante dos selenetos está representada na Figura 35 na forma de porcentagem de inibição da reação de redução do DPPH (Esquema 53). Desta forma, quanto maior for porcentagem de inibição, maior é a atividade antioxidante do composto em avaliação.

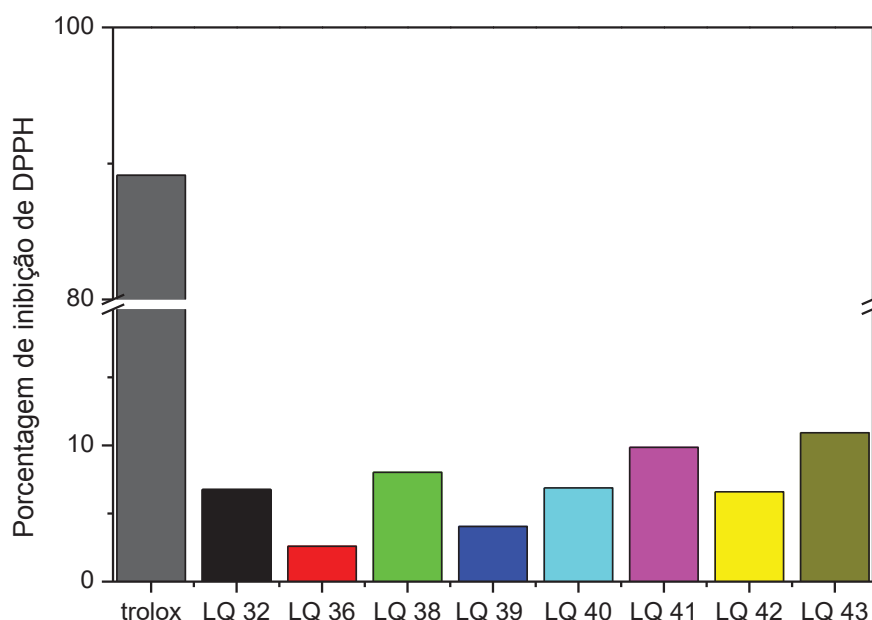


Figura 35. Medidas da atividade antioxidante, via método DPPH, dos selenetos avaliados e da referência trolox

Por meio da análise dos dados apresentados na Figura 35 é possível observar que nenhum dos selenetos avaliados apresentou atividade antioxidante comparável ao padrão trolox. Apesar da diferença na atividade antioxidante não ter sido significativa de acordo com o grupo funcional presente, foi possível observar que os dois compostos contendo a porção acetila (**LQ32** e **LQ40**) foram mais ativos do que os correspondentes contendo a hidroxila livre (**LQ36** e **LQ39**). A maior atividade antioxidante observada foi para o aldeído **LQ43**, no entanto, deve-se lembrar que benzaldeídos em meio aquoso podem ser

facilmente oxidados aos ácidos carboxílicos correspondentes, o que implica em uma maior dificuldade da utilização destes compostos para fins biológicos.

A fim de comparação também foram realizados ensaios de atividade antioxidante utilizando o método já bem descrito na literatura para atividade mimética às GPx,^{45,58,67} baseado na reação do composto selenilado com peróxido de hidrogênio utilizando benzenotiol, tal como demonstrado nos Esquema 2 e 3 da seção de Introdução.

A atividade antioxidante dos selenetos está representada na Figura 36 na forma das curvas obtidas via monitoramento da aparição de PhSSPh (forma oxidada do PhSH) no meio. Desta forma, quanto maior for o coeficiente angular das retas obtidas (velocidade inicial), maior é considerada a atividade antioxidante do composto.

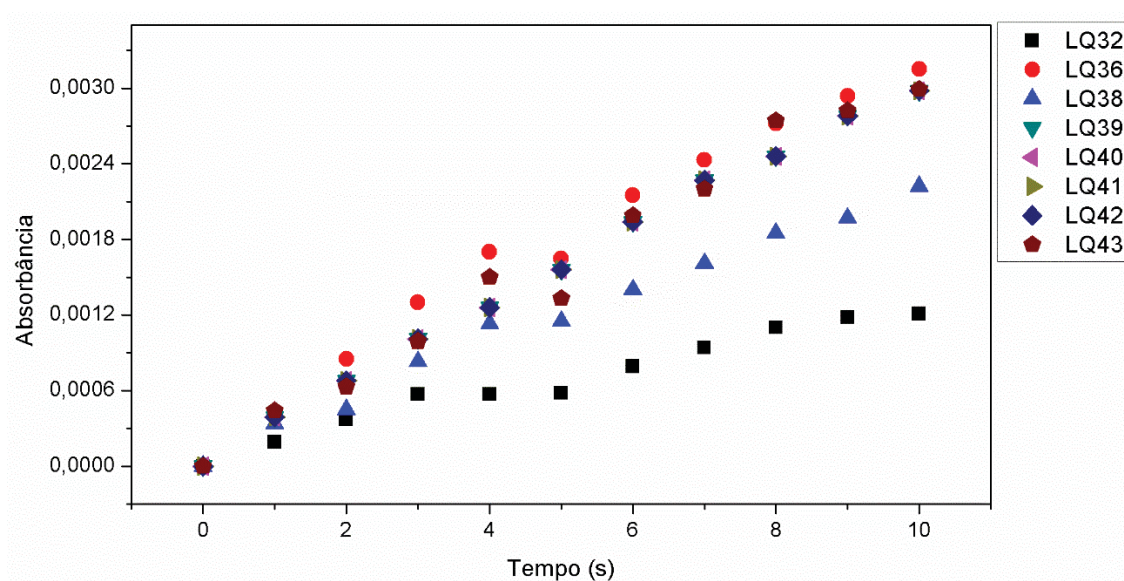


Figura 36. Atividade antioxidante via reação com H₂O₂

Para uma melhor comparação entre os catalisadores, os valores de velocidade inicial também foram determinados, tendo como base o coeficiente angular das curvas de reação e empregando o valor de 1240 L mol⁻¹ cm⁻¹ como absortividade molar do PhSSPh. Foi possível fazer a comparação direta com o Ebselen por meio dos dados existentes na literatura.⁵⁸

Tabela 11. Valores de velocidade inicial para a reação com peróxido de hidrogênio e tiofenol empregando diferentes catalisadores

#	Catalisador	$v_0/\mu\text{mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$
1	LQ32	5,79
2	LQ36	15,04
3	LQ38	10,40
4	LQ39	14,51
5	LQ40	14,51
6	LQ41	14,51
7	LQ42	14,51
8	LQ43	14,83
9	Ebselen	17,18

Novamente foi observado que não houve alterações significativas na atividade de acordo com o grupo funcional presente na estrutura, no entanto, de maneira contrária ao método DPPH, o composto **LQ32** apresentou menor atividade do que o correspondente **LQ36**, o qual apresentou a maior atividade antioxidante da série. O composto **LQ38** apresentou atividade antioxidante intermediária e os outros selenetos avaliados apresentaram atividades similares entre si.

Apesar do composto **LQ36** ser o mais ativo da série testada, deve-se lembrar que se trata de uma cianoidrina livre, o que implica na existência do equilíbrio com o aldeído correspondente, podendo dificultar a aplicação deste composto para fins biológicos.

É importante ressaltar que os a maioria dos compostos testados apresentou atividade antioxidante comparável ao Ebselen, o que torna interessante uma investigação mais aprofundada acerca da aplicabilidade biológica dos selenetos em questão.

4. CONCLUSÃO

Uma metodologia para a resolução cinética enzimática (RCE) de acetatos de cianoidrinas em fluxo contínuo foi desenvolvida, sendo que foram observadas diferenças significativas nas taxas de conversão e seletividade, dependendo da estrutura do substrato. Para os compostos benzílicos contendo halogênios no anel aromático e para o composto heterocíclico as reações de RCE em fluxo contínuo apresentaram maiores valores de seletividade. O contrário ocorreu para os compostos alifáticos, onde as maiores seletividades foram observadas em modo batelada. Todas as reações em fluxo contínuo apresentaram maior produtividade do que em modo batelada, independente da estrutura do substrato empregado.

Diversas modificações sintéticas foram realizadas empregando o composto modelo mandelonitrila e seu acetato como blocos de construção, sendo obtidos uma série de derivados, incluindo substâncias opticamente ativas.

A síntese de uma cianoidrina contendo selênio foi realizada via metodologia de troca halogênio-lítio seguida de reação com disseleneto de difenila. A partir dessa seleno-cianoidrina, uma série de selenetos polifuncionalizados pode ser sintetizada. Todas as estruturas são inéditas na literatura.

Os selenetos foram avaliados quanto à possível atividade mimética às GPx, no entanto, as modificações estruturais não tiveram implicação efetiva na atividade dos compostos avaliados.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. INFORMAÇÕES GERAIS

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX200, com campo fixo de 4,9 Tesla, operando em 200 MHz para o núcleo de hidrogênio e 50 MHz para carbono, ou Avance 400, com campo fixo de 9,2 Teslas, operando em 400 MHz para o núcleo de hidrogênio, 100 MHz para carbono e 76,36 para selênio, ou DPX600 (University of Cambridge), com campo fixo de 14,1 Tesla, operando em 600 MHz para o núcleo de hidrogênio. Os deslocamentos químicos (δ) nos espectros de RMN de ^1H foram expressos em relação ao tetrametilsilano ($\delta_{\text{TMS}} = 0,00$), os deslocamentos químicos (δ) nos espectros de RMN de ^{13}C foram expressos em relação ao tetrametilsilano ($\delta_{\text{TMS}} = 0,0$) ou ao clorofórmio ($\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,2$) e os deslocamentos químicos (δ) nos espectros de RMN de ^{77}Se foram expressos em relação ao disseleneto de difenila em CDCl_3 ($\delta_{\text{PhSeSePh}} = 463,0$). Dados de RMN de ^1H foram relatados como se segue: deslocamento químico em ppm (δ), multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete) e constante de acoplamento (Hz). Dados de RMN de ^{13}C foram relatados como se segue: deslocamento químico em ppm (δ). Dados de RMN de ^{77}Se foram relatados como se segue: deslocamento químico em ppm (δ).

Os espectros no infravermelho foram obtidos em um espectrômetro BOMEM MB100, em pastilha de brometo de potássio (KBr) na região do infravermelho médio ou via cromatografia gasosa acoplada ao infravermelho e foram relatados como se segue: número de onda (cm^{-1}).

Os espectros de massas foram obtidos em um CG-EM Shimadzu QP- 5050A com coluna capilar DB-5 com detecção via espectrometria de massas, ionização por impacto de elétrons (70 eV), injetor do modo split a 250 °C com programa de temperatura de 50 °C iniciais por 1 min, taxa de aquecimento de 7 °C min^{-1} até 250 °C por 10 min com fluxo de hélio de 1 mL min^{-1} .

Para o acompanhamento das reações via cromatografia em fase gasosa foi utilizado um cromatógrafo a gás Shimadzu GC-17A com detector por ionização em chama (FID) e coluna capilar quiral Beta Dex 325 de fase estacionária de β -ciclodextrina, com dimensões 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro, utilizando um volume de injeção de 2 μL com razão split de 1:20. A temperatura do injetor foi de 220 °C e do detector 220 °C. Foram utilizadas as seguintes programações de temperatura:

Compostos **40-42**, **44-47**: 100 °C, taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1} até 175 °C, permanecendo nesta temperatura por 2 min, taxa de aquecimento de 5 °C min^{-1} até 180 °C e permanecendo nesta temperatura por 7 min.

Tempos de retenção (min): (R)-**40**: 11,1; (S)-**40**: 11,5; (R)-**40b**: 12,9; (S)-**40b**: 13,1; (R)-**41**: 20,3; (S)-**41**: 21,1; (R)-**41b**: 25,2; (S)-**41b**: 25,6; (R)-**42**: 13,6; (S)-**42**: 14,0; (R)-**42b**: 16,2; (S)-**42b**: 16,4; (R)-**44**: 10,8; (S)-**44**: 11,2; (R)-**44b**: 12,5; (S)-**44b**: 12,7; (R)-**45**: 5,3; (S)-**45**: 5,7; (R)-**45b**: 6,3; (S)-**45b**: 6,5; (R)-**46**: 9,4; (S)-**46**: 9,6; (R)-**46b**: 10,7; (S)-**46b**: 10,9; (R)-**47**: 7,8; (S)-**47**: 8,1; (R)-**47b**: 9,0; (S)-**47b**: 9,1.

Composto **43**: 100 °C, aumentando em 5 °C min⁻¹ até 175 °C, permanecendo nesta temperatura por 2 min, aumentando em 5 °C min⁻¹ até 180 °C e permanecendo nesta temperatura por 7 min.

Tempos de retenção (min): (R)-**43**: 21,6; (S)-**43**: 22,4; (R)-**43b**: 25,1; (S)-**43b**: 25,5.

Composto **48a**: 100 °C, aumentando em 2 °C min⁻¹ até 180 °C.

Tempos de retenção (min): (R)-**48a**: 28,6; (S)-**48a**: 29,1.

Para o acompanhamento das reações via cromatografia em fase líquida foi utilizado um cromatógrafo Agilent 1260 Infinity com detector no ultravioleta visível (260 nm) e coluna quiral Phenomenex Lux de fase estacionária de celulose, com dimensões 25 cm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro, utilizando um volume de injeção de 5 µL na fase móvel hexano:isopropanol (98:2) com vazão de 0,8 mL min⁻¹.

Tempos de retenção (min): (S)-**57a**: 16,1; (R)-**57a**: 17,7; (S)-**57**: 20,9; (R)-**57**: 25,5.

Para a determinação da rotação óptica específica foi utilizado um equipamento modelo Jasco P2000 com cela contendo 1 cm de caminho óptico, utilizando clorofórmio como solvente.

As análises via cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas em placas de vidro, utilizando-se sílica gel 60G (F 254) da Vetec®. As eluições foram feitas em solventes orgânicos puros ou combinados. As revelações das placas foram obtidas por irradiação com lâmpada ultravioleta em 254/366 nm, iodo ressublimado e revelador de vanilina sulfúrica e aquecimento.

As purificações via cromatografia em coluna foram realizadas em coluna de vidro, preenchida com sílica flash 60* (220-440 mesh) da Sigma-Aldrich®. O diâmetro interno e a altura das colunas variaram de acordo com a quantidade de material a ser purificado. As eluições foram realizadas em solventes orgânicos combinados e as frações coletadas foram evaporadas sob pressão reduzida, em evaporador rotativo.

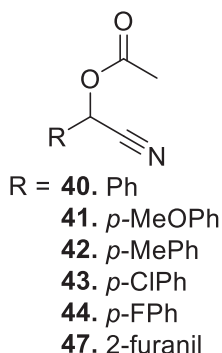
Para as reações de RCE foram utilizados os biocatalisadores Novozyme 435® (lipase de *Candida antarctica* fração B, atividade de 200 U g⁻¹, imobilizada em uma resina de Lewatit VPOC 1600), as lipases de pâncreas de porco (PPL, atividade de 39 U g⁻¹, liofilizada), de *Thermomyces lanuginosus* (TL-IM, atividade de 170 U g⁻¹, imobilizada em sílica gel), de *Candida rugosa* (AY, atividade de 30 U g⁻¹, liofilizada) e de *Rhizomucor miehei* (RM-IM, atividade de 118 U g⁻¹, imobilizada em uma resina macroporosa de troca iônica). Todos os biocatalisadores foram doados pelas empresas Novozymes® e Amano®.

Todos os reagentes utilizados foram comprados da empresa Sigma-Aldrich® e utilizados sem purificação, quando possível, ou purificados de acordo com metodologias descritas na literatura.²²⁴

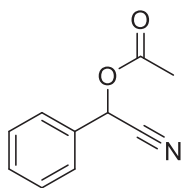
Todos os solventes utilizados foram previamente destilados e, quando necessário, secos com sódio metálico.

5.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

5.2.1. Síntese dos ésteres de cianoidrina **40-44** e **47**¹⁹²



Uma solução de Na₂S₂O₅ (6 mmol, 1,141 g) em 5 mL de água foi mantida em banho de gelo. A essa solução foi adicionado gota a gota o aldeído correspondente (10 mmol). Após a agitação magnética por 10 min, uma solução de KCN (10 mmol, 0,652 g) em água gelada foi adicionada gota a gota. O banho de gelo foi então retirado e a mistura reacional foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente por 24 h. Após esse período o meio reacional foi extraído com diclorometano (3 x 10 mL), seco com MgSO₄, filtrado e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A cianoidrina resultante foi então submetida à reação de acilação, onde esta foi solubilizada em diclorometano (10 mL) e foram adicionados anidrido acético (15 mmol, 1,42 mL) e DMAP (1 cristal). O meio reacional foi deixado sob agitação *overnight* à temperatura ambiente. Após esse período, a mistura reacional resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ até atingir pH 8. A fase orgânica foi então seca com MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O aldeído residual foi removido via cristalização na forma de sal de bissulfito e os compostos foram obtidos puros com rendimentos variando entre 30 e 63%.



$C_{10}H_9NO_2$
M.M. 175,18 g mol⁻¹

Acetato de mandelonitrila (**40**)

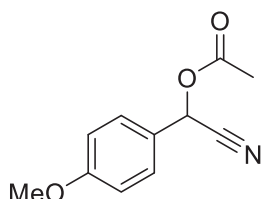
Rendimento: 62%. Óleo amarelo

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 175 (M⁺, 16%), 133 (76%), 115 (74%), 105 (35%), 89 (30%), 77 (21%), 63 (16%), 51 (19%), 43 (100%).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,17 (s, 3H); 6,41 (s, 1H); 7,42-7,54 (m, 5H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20,4; 62,9; 116,1; 127,9; 129,2; 130,4; 131,8; 168,9.

IV (cm⁻¹): 3067, 3037, 2944, 1754, 1496, 1458, 1369, 1216, 1024, 756, 697.



$C_{11}H_{11}NO_3$
M.M. 205,21 g mol⁻¹

Acetato de ciano(4-metoxifenil)metila (**41**)

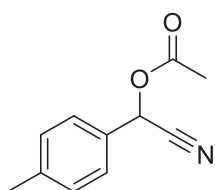
Rendimento: 35%. Sólido amarelo

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 205 (M⁺, x%), 163 (25%), 146 (100%), 135 (20%), 116 (23%), 103 (17%), 91 (23%), 76 (21%), 63 (9%), 50 (10%), 43 (32%).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,15 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 6,36 (s, 1H); 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20,5; 55,4; 62,6; 114,6; 116,3; 123,9; 129,6; 161,1; 169,0.

IV (cm⁻¹): 3006, 2960, 2938, 2840, 1752, 1611, 1514, 1467, 1371, 1258, 1211, 1175, 1026, 960, 829.



$C_{11}H_{11}NO_2$
MM: 189,21 g mol⁻¹

Acetato de ciano(*p*-toluil)metila (**42**)

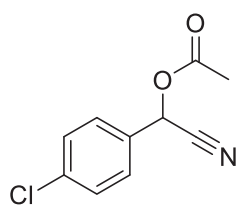
Rendimento: 63%. Óleo incolor.

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 189 (M⁺, 37%); 147 (85%); 129 (100%); 119 (36%); 103 (44%); 91 (27%); 77 (24%); 65 (17%); 51 (11%); 43 (48%).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,16 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 6,37 (s, 1H); 7,25 (d, *J* = 8,2, 2H); 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20,5; 21,3; 62,7; 116,2; 127,9; 128,9; 129,9; 140,7; 169,0.

IV (cm⁻¹): 3032, 2926, 2862, 1754, 1613, 1515, 1372, 1214, 1020, 963, 812.



$C_{10}H_8ClNO_2$
M.M. 209,63 g mol⁻¹

Acetato de (4-clorofenil)(ciano)metila (**43**)

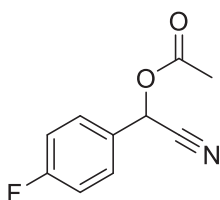
Rendimento: 30%. Sólido branco

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 209 (M⁺, 17%); 167 (50%); 149 (63%); 139 (24%); 132 (10%); 123 (17%); 114 (45%); 88 (9%); 75 (16%); 63 (8%); 50 (8%); 43 (100%).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,18 (s, 3H); 6,39 (s, 1H); 7,40-7,54 (m, 4H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20,4; 62,1; 115,7; 129,2; 129,5; 130,3; 136,7; 168,8.

IV (cm⁻¹): 3092, 3069, 2942, 1754, 1596, 1492, 1416, 1370, 1212, 1090, 1014, 964, 819.



$C_{10}H_8FNO_2$
M.M. 193,17 g mol⁻¹

Acetato de ciano(4-fluorofenil)metila (**44**)

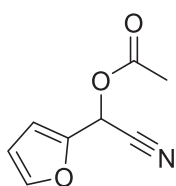
Rendimento: 30%. Sólido cristalino

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 193 (M⁺, 12%); 151 (54%); 133 (100%); 123 (30%); 107 (35%); 95 (15%); 75 (12%); 57 (12%); 43 (94%).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,17 (s, 3H); 6,39 (s, 1H); 7,09-7,20 (m, 2H); 7,48-7,57 (m, 2H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20,4; 62,2; 116,0; 116,4 (d, *J* = 22,3 Hz); 127,8 (d, *J* = 3,0 Hz); 130,1 (d, *J* = 8,8 Hz); 163,8 (d, *J* = 250,1 Hz); 168,8.

IV (cm⁻¹): 3079, 2947, 1755, 1606, 1511, 1425, 1373, 1218, 1161, 1023, 963, 832.



$C_8H_7NO_3$
M.M. 165,15 g mol⁻¹

Acetato de ciano(furan-2-il)metila (**47**)

Rendimento: 39%. Óleo vermelho

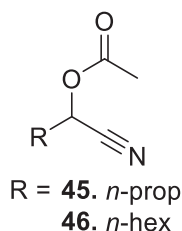
CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 166 (8%); 139 (28%); 124 (4%); 108 (4%); 97 (100%); 81 (10%); 69 (15%); 52 (18%); 43 (69%).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,18 (s, 3H); 6,45 (dd, *J* = 3,4; 1,9 Hz, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,69 (dm, *J* = 3,4 Hz, 1H); 7,52 (dd, *J* = 1,9; 0,8 Hz, 1H).

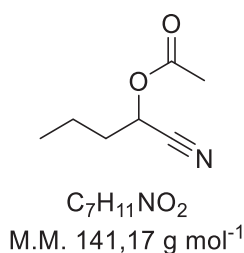
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20,3; 55,7; 111,1; 112,5; 114,1; 144,1; 145,0; 168,7.

IV (cm⁻¹): 3154, 3129, 2955, 2922, 2851, 1749, 1496, 1368, 1209, 1016, 753.

5.2.2. Síntese dos ésteres de cianoidrina **45** e **46**¹⁹³



Uma solução de KCN (15 mmol, 0,977 g) em 20 mL de metanol foi resfriada a 0 °C e a ela foi adicionado o aldeído correspondente (10 mmol) em 2 mL de metanol. Após agitação por 15 min, ácido acético glacial (20 mmol, 1,15 mL) foi adicionado gota a gota. O banho de gelo foi então removido e a mistura reacional foi agitada por 45 min à temperatura ambiente. Após esse período, 10 mL de diclorometano foram adicionados à mistura reacional e o meio foi lavado com solução saturada de NaHCO₃ até a fase aquosa atingir pH 8. O solvente foi então seco com MgSO₄, filtrado e evaporado sob pressão reduzida. As cianoidrinas obtidas foram submetidas à reação de acilação, conforme procedimento descrito no item anterior. Não foram necessárias etapas adicionais de purificação.



Acetato de 1-cianobutila (**45**)

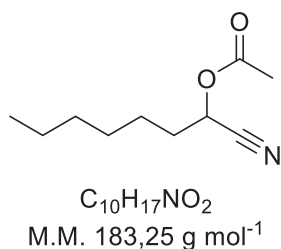
Rendimento: 49%. Óleo incolor

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 112 (1%); 99 (9%); 87 (2%); 81 (6%); 71 (4%); 61 (4%); 57 (11%); 43 (100%).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,45-1,63 (m, 2H); 1,84-1,95 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 5,33 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 13,3; 17,9; 20,3; 34,2; 60,9; 116,9; 169,2.

IV (cm⁻¹): 2965, 2878, 1757, 1467, 1372, 1220, 1111, 1035.



Acetato de 1-cianoheptila (**46**)

Rendimento: 85%. Óleo incolor

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 184 (M⁺, 1%), 154 (1%), 140 (2%), 122 (2%), 112 (7%), 95 (14%), 81 (23%), 70 (8%), 55 (27%), 43 (100%).

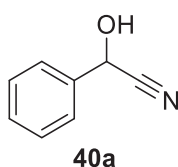
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS), δ (ppm): 0,89 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,26-1,53 (m, 8H); 1,85-1,95 (m, 2H); 2,14 (s, 1H); 5,31 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 13,9; 20,4; 22,4; 24,4; 28,4; 31,4; 32,2; 61,1; 116,9; 169,2.

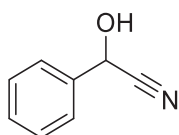
IV (cm^{-1}): 2956, 2932, 2861, 1755, 1464, 1373, 1222, 1037.

5.2.3. Síntese dos derivados do acetato de mandelonitrila (**40**)

5.2.3.1. Síntese da mandelonitrila (**40a**)²²⁵



Em um balão de 25 mL com uma boca, o acetato de mandelonitrila (**40**, 1,051 g, 6 mmol) foi dissolvido em etanol (10 mL) e foi adicionado PTSA (5% m/m). A reação foi mantida sob agitação magnética e a 50 °C por 72 h. Após esse período o solvente foi removido sob pressão reduzida, o material bruto foi dissolvido em diclorometano (10 mL), lavado com solução saturada de NaHCO_3 , seco com MgSO_4 e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi obtido com 87% de rendimento.



$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}$
M. M. 133,15 g mol⁻¹

Mandelonitrila (**40a**)

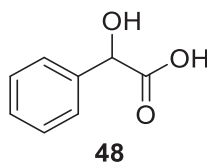
Rendimento: 87%. Óleo amarelo.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS), δ (ppm): 5,55 (s, 1H); 7,42-7,57 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 63,5; 118,9; 126,7; 129,2; 129,8; 135,2.

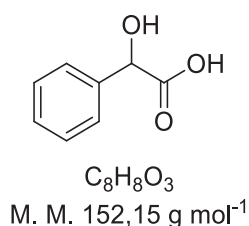
IV (cm^{-1}): 3409, 3067, 3035, 2899, 2252, 1696, 1496, 1453, 1193, 1084, 1039, 1026, 931, 696.

5.2.3.2. Síntese do ácido mandélico (**48**)



5.2.3.2.1. Via hidrólise do acetato de mandelonitrila (**40**)²¹⁴

A um almofariz foram adicionados o acetato de mandelonitrila (**40**, 0,100 g, 0,57 mmol) e HCl concentrado (12 mol L⁻¹, 1,24 mL). A reação foi mantida sob temperatura ambiente e agitação magnética por 12 h. Após esse período o meio reacional foi transferido para um funil de separação, extraído com éter etílico (3 x 5 mL), seco com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi recristalizado em benzeno, resultando em 36% de rendimento.



Ácido mandélico (**48**)

Rendimento: 36%. Sólido branco.

RMN de ¹H (200 MHz, MeOD, TMS), δ (ppm): 5,14 (s, 1H); 7,30-7,48 (m, 5H).

RMN de ¹³C (50 MHz, MeOD), δ (ppm): 72,8; 126,5; 127,8; 128,0; 139,4; 174,8.

IV (cm⁻¹): 3400, 3029, 2967, 2716, 2628, 1717, 1452, 1299, 1190, 1059, 938, 888, 732, 696.

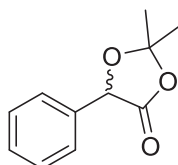
5.2.3.2.2. Via hidrólise da mandelonitrila (**40a**) opticamente ativa²¹⁴

A um almofariz foram adicionados a mandelonitrila opticamente ativa ((*R*) ou (*S*)-**40a**, 0,666 g, 5 mmol) e HCl concentrado (12 mol L⁻¹, 5,8 mL). A reação foi mantida sob temperatura ambiente e sem agitação por 12 h. Após esse período o solvente foi removido via evaporação em um banho de vapor de água e o sólido remanescente foi deixado secar ao ar *overnight*. O resíduo bruto foi transferido para um béquer e dissolvido em acetato de etila (35 mL) e mantido em agitação magnética por 5 min. A solução foi então filtrada para a remoção de NH₄Cl e o solvente foi removido via pressão reduzida. O sólido resultando foi então triturado, lavado duas vezes com benzeno gelado (2 x 4 mL, 4-10 °C) e recristalizado em benzeno, levando aos enantiômeros do ácido mandélico em 70% e 80% de rendimento, para *R* e *S* respectivamente.

(*R*)-Ácido mandélico [(*R*)-**48**]: $\alpha_D^{20} = -116,3$ ($c = 0,25$, H₂O); ee 94%. Ref.²²⁶ $\alpha_D^{20} = -121,6$ ($c = 1,0$, H₂O); ee 80%.

(*S*)-Ácido mandélico [(*S*)-**48**]: $\alpha_D^{20} = 143,2$ ($c = 0,25$, H₂O); ee 98%. Ref.²²⁷ $\alpha_D^{20} = 151,0$ ($c = 1,0$, H₂O); ee 99%.

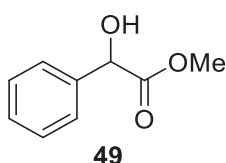
5.2.3.2.3. Determinação do excesso enantiomérico do ácido mandélico (**48**) opticamente ativo²²⁸



(*R*) ou (*S*)-**48a**

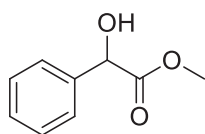
Em um vial de 4 mL com tampa e rosca, o ácido mandélico opticamente ativo (**48**, 0,045 g, 0,25 mmol) foi solubilizado em acetona (2 mL) e foi adicionado PTSA (10 mg). O meio reacional foi mantido sob temperatura (50 °C) e agitação constantes durante 3 h. Após esse período, uma alíquota (200 µL) foi retirada, lavada com solução de NaHCO₃ (3 x 500 µL), seca com MgSO₄ anidro, filtrada e analisada em um cromatógrafo a gás equipado com uma coluna capilar com fase estacionária quiral. Os compostos (*R*)-**48a** e (*S*)-**48a** foram obtidos com 94 e 98% de excesso enantiomérico, respectivamente.

5.2.3.3. Síntese do mandelato de metila (**49**)²¹⁵



49

Em um vial de 4 mL com tampa e rosca, o acetato de mandelonitrila (**40**, 0,100 g, 0,57 mmol) foi solubilizado em metanol (2 mL) e foi adicionado HCl concentrado (12 mol L⁻¹, 1 mL). O meio reacional foi mantido sob temperatura (50 °C) e agitação constantes *overnight*. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o material bruto foi solubilizado em diclorometano (3 mL), transferido para um funil de separação, lavado com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 5 mL), seco com MgSO₄ anidro e o solvente novamente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi obtido puro, sem que fossem necessárias etapas adicionais de purificação, resultando em 88% de rendimento.



$C_9H_{10}O_3$
M. M. 166,17 g mol⁻¹

Mandelato de metila (**49**)

Rendimento: 88%. Sólido branco.

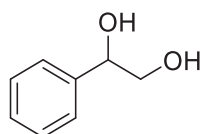
CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 166 (M^{+} , 3%); 164 (49%); 149 (24%); 146 (10%); 131 (4%); 117 (39%); 107 (100%); 91 (26%); 79 (23%); 65 (6%); 51 (10%).

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 3,75 (s, 3H); 5,18 (s, 1H); 7,31-7,43 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, MeOD), δ (ppm): 53,0; 72,9; 126,6; 128,5; 128,6; 138,3; 174,1.

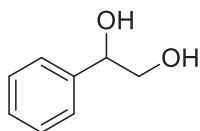
IV (cm⁻¹): 3459, 3033, 2954, 1737, 1454, 1437, 1217, 1070.

5.2.3.4. Síntese do feniletano-1,2-diol (**50**)²¹⁷



50

Em um almofariz foram adicionados o mandelato de metila (**49**, 0,100 g, 0,60 mmol), SiO_2 (0,072 g, 1,2 mmol) e 2 gotas de água destilada. O meio reacional foi macerado por 5 min com o auxílio de um pistilo. Após esse período foi adicionado $NaBH_4$ (0,046 g, 1,2 mmol) e a maceração foi mantida por mais 10 min. Após esse período, foi adicionado HCl (solução 1 mol L⁻¹, 3 mL) e a mistura resultante mantida sob agitação manual por mais 5 min. O resíduo bruto foi filtrado em algodão com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, sendo o filtrado coletado em um funil de separação. Posteriormente o sólido retido foi lavado com diclorometano (5 mL) e o filtrado coletado no mesmo funil de separação utilizado anteriormente. Após a separação da fase orgânica, esta foi seca com $MgSO_4$ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi obtido puro, não sendo necessárias etapas adicionais de purificação, resultando em 56% de rendimento.



$C_8H_{10}O_2$
M. M. 138,16 g mol⁻¹

Feniletano-1,2-diol (**50**)

Rendimento: 56%. Sólido branco.

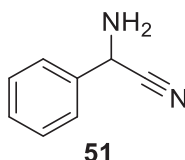
CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 138 (M^{+} , 6%); 107 (100%); 91 (10%); 79 (76%); 77 (50%); 51 (11%).

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 3,60-3,85 (m, 2H); 4,84 (dd, $J = 7,9$; 3,6 Hz, 1H); 7,28-7,42 (m, 5H).

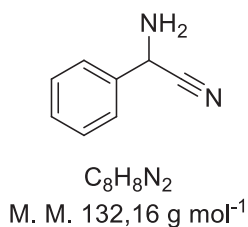
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 68,1; 74,7; 126,0; 128,0; 128,5.

IV (cm^{-1}): 3209, 2934, 1448, 1347, 1101, 1051, 697.

5.2.3.5. Síntese da 2-amino-2-fenilacetoneitrila (**51**)²¹⁸



Em um vial de 4 mL com tampa e rosca, o acetato de mandelonitrila (**40**, 0,100 g, 0,57 mmol) foi solubilizado em etanol (1 mL) e foi adicionado NH_4OH (35%, 1 mL). O meio reacional foi mantido a 35 °C e agitação constante por 2 h. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o material bruto foi solubilizado em diclorometano (3 mL), transferido para um funil de separação, lavado com água destilada (2 x 5 mL), seco com MgSO_4 anidro e o solvente novamente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi obtido puro, sem que fossem necessárias etapas adicionais de purificação, resultando em 89% de rendimento.



2-amino-2-fenilacetoneitrila (**51**)

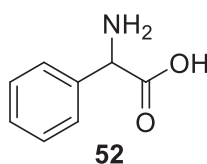
Rendimento: 89%. Sólido amarelo.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS), δ (ppm): 4,91 (s, 1H); 7,34-7,59 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , TMS), δ (ppm): 47,3; 121,0; 126,7; 129,0; 129,1; 136,4.

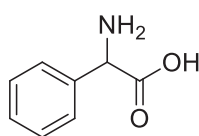
IV (cm^{-1}): 3333, 3272, 3183, 3062, 3033, 2226, 1617, 1455, 1275, 1198, 1203, 1086, 959, 874, 757, 698.

5.2.3.6. Síntese do ácido 2-amino-2-fenilacético (**52**)⁹²



Em um balão de 5 mL de uma boca foram adicionados a 2-amino-2-fenilacetoneitrila (**51**, 0,100 g, 0,76 mmol), HCl concentrado (1 mL) e ácido acético (1 mL) e o meio reacional

foi deixado sob refluxo *overnight*. Após esse período o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e, ao resíduo, foi adicionado NaOH (solução 1 mol L⁻¹) até pH 6 e etanol (1 mL), deixando sob agitação magnética por 15 min à temperatura ambiente. Após esse período, o sólido formado foi filtrado em funil de Büchner, lavado com etanol gelado e deixado secar ao ar. O produto foi obtido puro, sem a necessidade de etapas adicionais de purificação, resultando em 55% de rendimento.



C₈H₉NO₂
M. M. 151,16 g mol⁻¹

Ácido 2-amino-2-fenilacético (**52**)

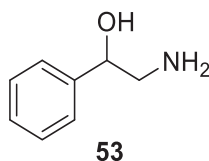
Rendimento: 55%. Sólido branco.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMSP), δ (ppm): 4,79 (s); 7,43-7,52 (m).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃, TMSP), δ (ppm): 58,4; 127,9; 129,5.

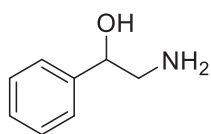
IV (cm⁻¹): 3050, 2978, 2910, 2797, 1662, 1588, 1358, 730.

5.2.3.7. Síntese do aminoálcool **53**



5.2.3.7.1. Modo batelada

Em um tubo de ensaio de 5 mL, tampado com um septo e sob atmosfera de argônio foi adicionado LiAlH₄ (solução 1 mol L⁻¹ em THF, 1 mL) e o sistema foi resfriado a 0 °C com o auxílio de um banho de gelo. Foi então adicionada uma solução de mandelonitrila em THF anidro (0,1 ou 1 mol L⁻¹, 1 mL) e o meio reacional foi deixado sob agitação *overnight*. Foram retiradas alíquotas periódicas no decorrer da reação, às quais foi adicionado NaOH (solução 1 mol L⁻¹, 1 mL) e o sólido formado foi filtrado e lavado com diclorometano, sendo o sobrenadante coletado em um balão. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o material bruto foi analisado via RMN de ¹H. Para isolar o produto de interesse o resíduo obtido foi deixado sob alto vácuo até que não fosse mais observada a presença de álcool benzílico. O aminoálcool **53** foi obtido em 60% de rendimento na forma de um sólido amarelado.



$C_8H_{11}NO$
M. M. 137,18 g mol⁻¹

2-amino-1-feniletanol (**53**)

Rendimento: 60%. Sólido amarelado.

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,75 (dd, J = 12,8; 7,7 Hz, 1H); 2,96 (dd, J = 12,8; 4,0 Hz, 1H); 4,57 (dd, J = 7,7; 4,0 Hz, 1H); 7,26-7,31 (m, 5H).

RMN de ¹³C (100 MHz, MeOD), δ (ppm): 49,7; 75,2; 127,1; 128,7; 129,5; 144,0.

5.2.3.7.2. Modo fluxo contínuo

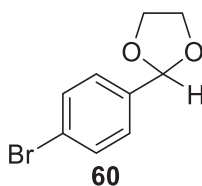
Soluções de mandelonitrila (2 mol L⁻¹ e 1 mol L⁻¹) e de LiAlH₄ (0,25 mol L⁻¹ e a solução comercial 1 mol L⁻¹) em THF anidro foram utilizadas para preencher um *loop* de injeção (2 mL) e estas foram bombeadas na vazão de 1 mL min⁻¹ através de um reator de 2 mL (tempo de residência 2 min). O reator foi mantido a 0 °C com o auxílio de gás N₂ resfriado com gelo seco. O bruto reacional foi coletado em NaOH (solução 1 mol L⁻¹, 0,5 mL), o sólido formado foi filtrado e lavado com diclorometano, sendo o sobrenadante coletado em um balão. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o material bruto foi analisado via RMN de ¹H.

O sistema utilizado para as reações de redução da mandelonitrila no modo de fluxo contínuo está mostrado na Figura 37.

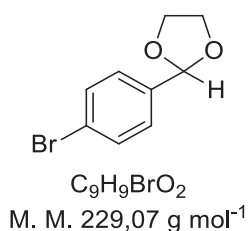


Figura 37. Sistema de fluxo contínuo utilizado nas reações de redução (A) e uma ampliação da região do *loop* de injeção (B)

5.2.4. Síntese do 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano (**60**)



Em um balão de 50 mL de uma boca foram adicionados o *p*-bromobenzaldeído (**59**, 1,110 g, 6 mmol), etilenoglicol (5 mL), ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA, 1 cristal) e tolueno (30 mL). O sistema foi acoplado a um condensador de refluxo contendo um Dean-Stark preenchido com tolueno (5 mL). O meio reacional foi mantido sob refluxo e agitação constantes até não ser mais observada a formação de água. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo remanescente foi dissolvido em diclorometano (20 mL), transferido para um funil de separação, lavado com solução saturada de NaCl (2 x 15 mL) e NaHCO₃ (1 x 15 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O acetal **60** foi obtido com 98% e foi submetido à etapa seguinte de reação sem necessidade de purificação.



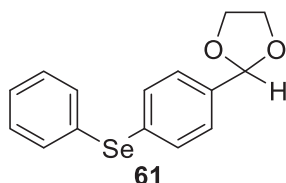
2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano (**60**)

Rendimento: 98%. Sólido branco.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ : 3,99-4,16 (m, 4H); 5,77 (s, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,52 (d, 2H).

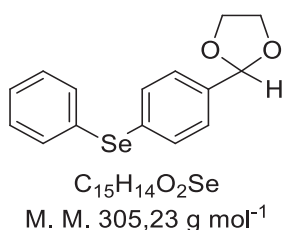
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ : 65,3; 103,0; 123,2; 128,2; 131,5; 137,0.

5.2.5. Síntese do 2-(4-(fenilselenil)fenil)-1,3-dioxolano (**61**)²²⁹



Em um balão de 50 mL de duas bocas, previamente flambado e sob atmosfera de argônio, o bromo-acetal **60** (1,145 g, 5 mmol) foi solubilizado em THF (25 mL) e o meio reacional foi resfriado a -78 °C com o auxílio de um banho de nitrogênio líquido e etanol. Após o resfriamento do sistema, foi adicionado *n*-butil lítio (5,5 mmol, 4,6 mL de uma solução 1,2 mol L⁻¹ em hexano) e o sistema foi mantido a 0 °C e agitação constante por 1

h. Após esse período foi adicionado disseleneto de difenila (1,722 g, 5,5 mmol) e o sistema foi aquecido de 0 °C até temperatura ambiente e deixado sob agitação por 4 h. Ao meio reacional foi então adicionado NH₄Cl (5 mL de uma solução saturada) e deixado sob agitação por 5 min. O meio reacional foi então transferido para um funil de separação, à fase orgânica foi adicionado diclorometano (10 mL) e esta foi lavada com solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). A fase orgânica foi então seca com MgSO₄ anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto **61** foi separado do disseleneto de difenila remanescente via cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etila 9:1) e foi obtido em 73%.

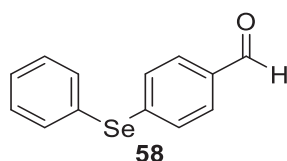


2-(4-(fenilselenil)fenil)-1,3-dioxolano (**61**)

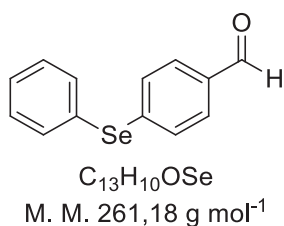
Rendimento: 73%. Sólido amarelado.

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 306 (M⁺, 38%); 261 (15%); 234 (72%); 181 (25%); 167 (24%); 154 (100%); 91 (15%); 77 (44%); 73 (29%); 51 (26%); 45 (20%).

5.2.6. Síntese do 4-(fenilselenil)benzaldeído (**58**)



Em um balão de 25 mL acoplado a um condensador de refluxo, o seleno-acetal **61** (0,918 g, 3 mmol) foi solubilizado em acetona (15 mL) e em seguida foi adicionado HCl (3 mL de uma solução 1 mol L⁻¹). O meio reacional foi deixado sob refluxo e agitação constantes por 1 h. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi solubilizado em diclorometano (10 mL) e transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O 4-(fenilselenil)benzaldeído (**58**) foi obtido em 99% de rendimento e não foram necessárias etapas adicionais de purificação.



4-(fenilselenil)benzaldeído (**58**)

Rendimento: 99%. Óleo amarelado.

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 262 (M^{+} , 62%); 232 (18%); 181 (45%); 154 (100%); 77 (36%); 51 (25%).

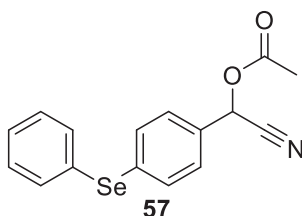
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ : 7,37-7,70 (m, 9H); 9,91 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$), δ : 128,0; 128,9; 129,8; 130,1; 130,2; 134,5; 135,5; 142,7; 191,13.

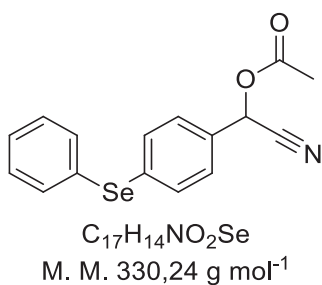
RMN de ^{77}Se (76,36 MHz, $CDCl_3$, $PhSeSePh$), δ : 433,9.

IV (cm⁻¹): 3056, 2833, 2740, 1696, 1588, 1562, 1210, 1055.

5.2.7. Síntese do acetato de 4-(fenilselenil)mandelonitrila (**57**)¹⁹³



Em um balão de 25 mL, resfriado a 0 °C com o auxílio de um banho de gelo, o selenoaldeído **58** (0,733 g, 2,8 mmol) foi solubilizado em metanol (15 mL) e foi adicionado NaCN (0,294 g, 6 mmol em 2 mL de metanol) gota a gota. O sistema foi então mantido sob temperatura e agitação constantes por 15 min. Após esse período o banho de gelo foi retirado e foi adicionado anidrido acético (1 mL, 12 mmol), mantendo o meio reacional sob agitação constante à temperatura ambiente por 2 h. O solvente foi então removido sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de $NaCO_3$ (3 x 20 mL), seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O acetato de 4-(fenilselenil)mandelonitrila (**57**) foi purificado via cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 9:1) resultando em 86% de rendimento.



Acetato de 4-(fenilselenil)mandelonitrila (57)

Rendimento: 86%. Sólido amarelado. PF: 66-67 °C

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 331 (M^{+} , 49%); 271 (32%); 192 (100%); 165 (19%); 114 (37%); 77 (25%); 43 (22%).

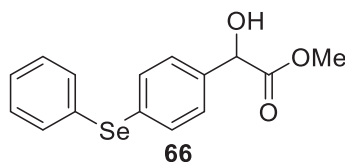
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ : 2,15 (s, 3H); 6,35 (s, 1H), 7,33-7,56 (m, 9H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ : 20,4; 62,5; 115,9; 128,4; 128,6; 129,2; 129,7; 130,2; 132,0; 134,6; 135,8; 168,8.

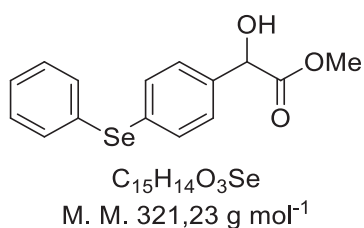
RMN de ^{77}Se (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh), δ : 422,8.

IV (cm^{-1}): 3056, 2938, 1752, 1597, 1490, 1371, 1222, 1013.

5.2.8. Síntese do 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (66)²¹⁵



Em um vial de 4 mL com tampa e rosca, o composto **57** (0,100 g, 0,57 mmol) foi solubilizado em metanol (2 mL) e foi adicionado HCl concentrado (aproximadamente 12 mol L⁻¹, 1 mL). O meio reacional foi mantido a 50 °C e agitação constante *overnight*. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o material bruto foi solubilizado em diclorometano (3 mL), transferido para um funil de separação, lavado com solução saturada de NaHCO_3 (2 x 5 mL), seco com MgSO_4 anidro e o solvente novamente foi evaporado sob pressão reduzida. O 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (**66**) foi obtido puro, sem a necessidade de etapas adicionais de purificação, resultando em 88% de rendimento.



2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (**66**)

Rendimento: 88%. Sólido branco. PF: 78-79 °C

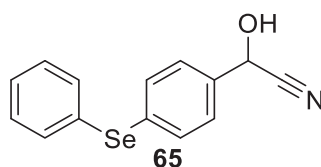
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ: 3,40 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H); 3,76 (s, 1H); 5,14 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 7,26-7,49 (m, 9H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ: 53,1; 72,5; 127,5; 127,7; 129,4; 130,5; 132,0; 132,7; 133,5; 133,5; 137,3; 173,9.

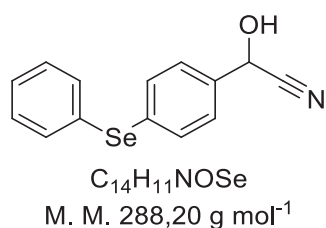
RMN de ⁷⁷Se (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ: 414,8.

IV (cm⁻¹): 3465, 3055, 2952, 1739, 1577, 1439, 1214, 1085, 821, 739, 692.

5.2.9. Síntese da 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetonitrila (**65**)



Em um vial de 4 mL com tampa e rosca, o composto **57** (0,100 g, 0,57 mmol) foi solubilizado em metanol (2 mL) e foi adicionada solução aquosa de HCl (1 mol L⁻¹, 1 mL). O meio reacional foi mantido a 50 °C e agitação constante *overnight*. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o material bruto foi solubilizado em diclorometano (3 mL), transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi coletada, seca com MgSO₄ anidro e o solvente novamente foi evaporado sob pressão reduzida. A 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetonitrila (**65**) foi obtida pura, sem que fossem necessárias etapas adicionais de purificação, resultando em 98% de rendimento.



2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetonitrila (**65**)

Rendimento: 98%. Sólido branco. PF: 53-55 °C (decomposição)

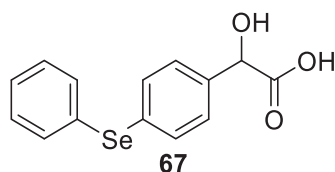
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ: 5,49 (s, 1H); 7,31-7,54 (m, 9H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ: 63,3; 118,5; 127,5; 128,2; 129,6; 132,4; 133,9; 134,2; 134,7.

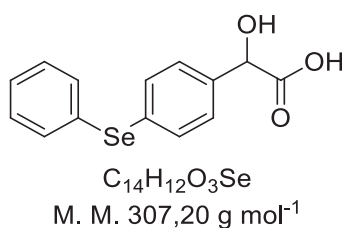
RMN de ⁷⁷Se (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ: 420,3.

IV (cm⁻¹): 3414, 3055, 2917, 2848, 2250, 1593, 1577, 1475, 1436, 1400, 1190, 1064, 1015, 740, 691.

5.2.10. Síntese do ácido 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acético (**67**)²¹⁴



Em um vial de 4 mL com tampa e rosca, os materiais de partida (**65**: 0,086 g, 0,3 mmol; **66**: 0,056 g, 0,17 mmol) foram solubilizados em acetona (2 mL) e foi adicionado HCl concentrado (aproximadamente 12 mol L⁻¹, 0,5 mL). O sistema foi então mantido a 30 °C e agitação constante *overnight*. O meio reacional foi então transferido para um funil de separação e foi adicionada solução saturada de Na₂CO₃ até pH 11. A fase orgânica foi removida e o a fase aquosa foi filtrada, lavando o sólido retido com acetona. O retido foi posteriormente lavado com solução de HCl (1 mol L⁻¹), coletando a fase aquosa em um funil de separação (adição de HCl até pH 2). A fase aquosa foi então extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Para a reação a partir do composto **66**, o produto ainda foi posteriormente purificado via cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 8:2). O ácido 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acético (**67**) foi obtido com 43% de rendimento na síntese a partir do composto **65** e 54% de rendimento na síntese a partir do composto **66**.



Ácido 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acético (**67**)

Rendimento: 54%. Sólido branco. PF: 101-103 °C (decomposição)

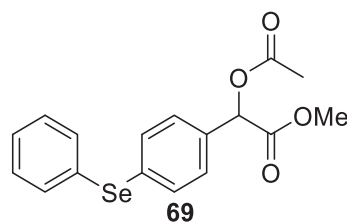
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ: 5,21 (s, 1H); 7,27-7,51 (m, 9H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ: 72,2; 127,5; 127,8; 129,5; 130,3; 132,7; 133,7; 136,5; 175,6.

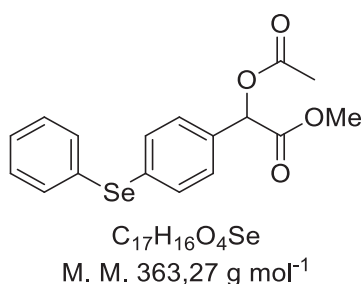
RMN de ⁷⁷Se (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ: 416,1.

IV (cm⁻¹): 3433, 3357, 3069, 3052, 2916, 2850, 1745, 1716, 1438, 1268, 1247, 1186, 1055, 819, 739, 690.

5.2.11. Síntese do 2-acetoxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (**69**)



Em um vial de 4 mL com tampa e rosca, o α -hidroxiéster **66** (0,053 g, 0,17 mmol) foi solubilizado em diclorometano (1 mL) e foram adicionados anidrido acético (0,35 mmol, 0,04 mL) e DMAP (1 cristal). O meio reacional foi deixado sob agitação *overnight* a 35 °C. Após esse período, a mistura reacional resultante foi transferida para um funil de separação e lavada com solução saturada de NaHCO₃ até a fase aquosa atingir pH 8. A fase orgânica foi então seca com MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O 2-acetoxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (**69**) foi obtido puro, sem que fossem necessárias etapas adicionais de purificação, resultando em 98% de rendimento.



2-acetoxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (**69**)

Rendimento: 100%. Sólido branco. PF: 60-61 °C

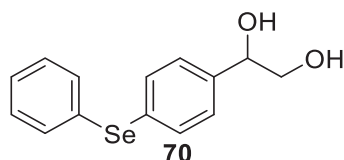
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ : 2,18 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 5,89 (s, 1H); 7,30-7,53 (m, 9H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ : 20,7; 52,7; 74,1; 128,0; 128,5; 129,5; 129,9; 132,3; 132,6; 133,5; 134,0; 169,1; 170,2.

RMN de ⁷⁷Se (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ : 417,9.

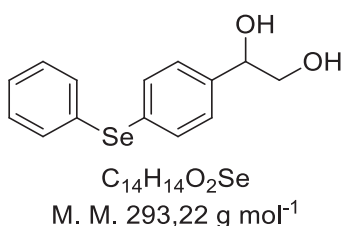
IV (cm⁻¹): 3054, 3014, 2957, 2851, 1757, 1740, 1595, 1436, 1237, 1210, 1178, 1050, 977, 819, 742, 693.

5.2.12. Síntese do 1-(4-(fenilselenil)fenil)etano-1,2-diol (**70**)²¹⁷



Em um almofariz foram adicionados o α -hidroxiéster **66** (0,100 g, 0,31 mmol), SiO₂ (0,047 g, 1,24 mmol) e 2 gotas de água destilada. O meio reacional foi macerado por 5 min

com o auxílio de um pistilo. Após esse período foi adicionado NaBH₄ (0,075 g, 1,24 mmol) e a maceração foi mantida por mais 10 min. Após esse período, foi adicionado HCl (solução 1 mol L⁻¹, 3 mL) e a mistura resultante mantida sob agitação manual por mais 5 min. O resíduo bruto foi filtrado em algodão com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, sendo o filtrado coletado em um funil de separação. Posteriormente o sólido retido foi lavado com diclorometano (5 mL) e o filtrado coletado no mesmo funil de separação utilizado anteriormente. Após a separação da fase orgânica, esta foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O 1-(4-(fenilselenil)fenil)etano-1,2-diol (**70**) foi obtido puro, não sendo necessárias etapas adicionais de purificação, resultando em 91% de rendimento.



1-(4-(fenilselenil)fenil)etano-1,2-diol (**70**)

Rendimento: 91%. Sólido branco. PF: 50-51 °C

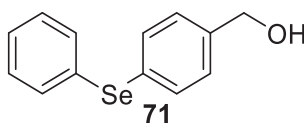
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ: 3,63 (dd, *J* = 11,3; 8,1 Hz, 1H); 3,75 (dd, *J* = 11,3; 3,6 Hz, 1H) 4,78 (dd, *J* = 8,1; 3,6 Hz, 1H); 7,25-7,48 (m, 9H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ: 68,0; 74,3; 127,1; 127,5; 129,4; 130,8; 131,0; 133,0; 133,2; 139,7.

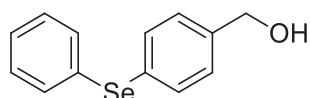
RMN de ⁷⁷Se (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ: 413,3.

IV (cm⁻¹): 3521, 3337, 3049, 2926, 2874, 1575, 1475, 1436, 1087, 1012, 822, 744, 732, 689.

5.2.13. Síntese do (4-(fenilselenil)fenil)metanol (**71**)¹⁹²



Em um vial de 4 mL com tampa e rosca, foram adicionados o seleno-aldeído **58** (0,100 g, 0,38 mmol) e metanol (2 mL). O meio reacional foi resfriado a 0 °C com o auxílio de um banho de gelo e foi adicionado NaBH₄ (0,058 g, 1,52 mmol) em pequenas porções. Após a adição do redutor, o meio reacional foi deixado à temperatura ambiente e o progresso da reação foi acompanhado via CCD. Após o consumo do material de partida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, foi adicionado HCl em solução até pH 6 e o meio reacional foi extraído com DCM, seco com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O (4-(fenilselenil)fenil)metanol (**71**) foi obtido com alto grau de pureza, não sendo necessárias etapas adicionais de purificação, resultando em 82%.



$C_{13}H_{12}OSe$
M. M. 263,19 g mol⁻¹

(4-(fenilselenil)fenil)metanol (**71**)

Rendimento: 82%. Sólido branco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ: 4,67 (s, 2H); 7,25-7,47 (m, 9H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ: 64,9; 127,4; 128,0; 129,4; 130,4; 131,2; 132,9; 133,3; 140,2.

RMN de ⁷⁷Se (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ: 412,7.

IV (cm⁻¹): 3291, 3049, 2919, 2858, 1576, 1477, 1436, 1401, 1001, 795, 745, 732, 690.

5.3. REAÇÕES DE RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA (RCE)

5.3.1. Modo batelada

5.3.1.1. RCE da mandelonitrila (**40a**) via acilação

Em um vial de 4 mL com tampa e rosca, a mandelonitrila **40a** (0,1 mmol, 0,013 g) foi solubilizada em 2 mL do solvente apropriado. A essa solução foram adicionados acetato de vinila (0,4 mmol, 36 µL) e o biocatalisador suportado (20 mg). A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética a temperatura constante e alíquotas periódicas foram retiradas (200 µL). As alíquotas foram derivatizadas via adição de anidrido propiônico (5 µL) e DMAP diretamente à alíquota reacional, mantendo-a sob agitação magnética por 5 min à temperatura ambiente. Após esse período, o meio foi neutralizado com solução saturada de NaHCO₃ e a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e filtrada para posterior análise em um cromatógrafo a gás equipado com uma coluna capilar com fase estacionária quiral.

5.3.1.2. RCE dos ésteres de cianoidrina **40-47** via deacilação

Em vials de 4 mL com tampa e rosca, os ésteres de cianoidrina **40-47** (0,1 mmol) foram solubilizados em tolueno (2 mL) e adicionado o *n*-butanol (0,4 mmol, 37 µL) e o biocatalisador Novozyme 435® (20 mg). A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética à temperatura constante e alíquotas periódicas foram retiradas (200 µL). As alíquotas foram derivatizadas via adição de anidrido propiônico (5 µL) e DMAP diretamente à alíquota reacional, mantendo-a sob agitação magnética por 5 min à temperatura ambiente. Após esse período, o meio foi neutralizado com solução saturada de NaHCO₃ e a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e filtrada para posterior análise em um cromatógrafo a gás equipado com uma coluna capilar com fase estacionária quiral.

5.3.2. Modo fluxo contínuo

O sistema utilizado para as reações de RCE no modo de fluxo contínuo está apresentado na Figura 38.

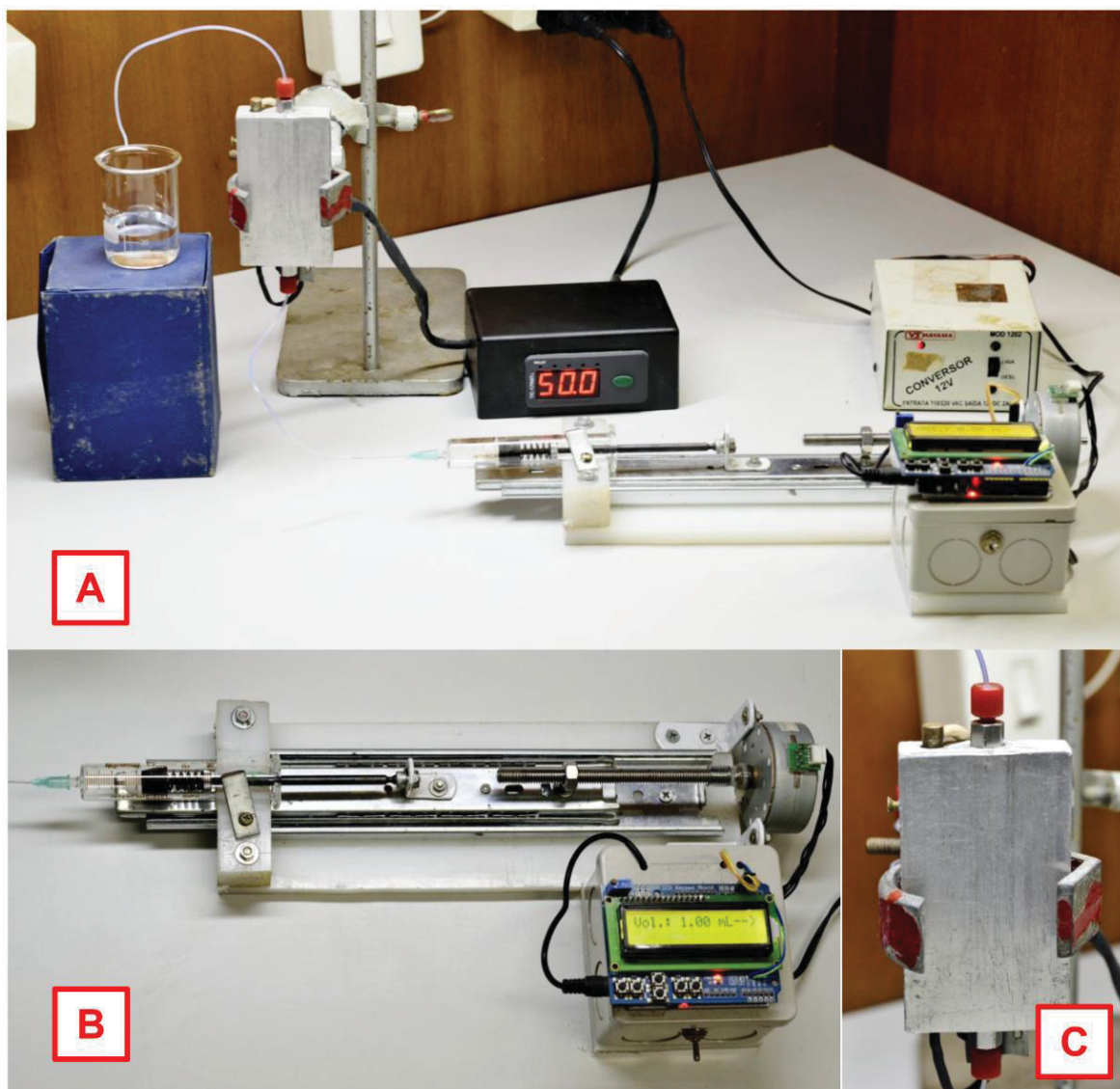


Figura 38. Sistema de fluxo contínuo utilizado nas reações de RCE (A), *syringe-pump* (B) e o bloco de aquecimento com a coluna preenchida com o biocatalisador (C)

5.3.2.1. RCE da mandelonitrila (**40a**) via acilação

Uma solução contendo a mandelonitrila (0,5 mmol, 0,067 g) e acetato de vinila (2 mmol, 0,18 mL) em 5 mL de tolueno foi eluída por uma coluna cromatográfica preenchida com o biocatalisador (200 mg) em vazões variando de 0,1 a 1 mL min⁻¹. Alíquotas de 0,5 mL foram coletadas em cada vazão e derivatizadas via adição de anidrido propiônico (5

μL) e DMAP diretamente à alíquota reacional, mantendo-a sob agitação magnética por 5 min à temperatura ambiente. Após esse período, o meio foi neutralizado com solução saturada de NaHCO_3 e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e filtrada para posterior análise em um cromatógrafo a gás equipado com uma coluna capilar com fase estacionária quiral. O volume interno do reator foi de 0,43 mL.

5.3.2.2. RCE dos ésteres de cianoidrina **40-47** via deacilação

Uma solução contendo o éster de cianoidrina **40-47** (0,5 mmol) e *n*-butanol (2 mmol, 0,18 mL) em 5 mL de tolueno foi eluída por uma coluna cromatográfica preenchida com o biocatalisador (200 ou 100 mg) em vazões variando de 0,1 a 1 mL min⁻¹. Alíquotas de 0,5 mL foram coletadas em cada vazão e derivatizadas via adição de anidrido propiônico (5 μL) e DMAP diretamente à alíquota reacional, mantendo-a sob agitação magnética por 5 min à temperatura ambiente. Após esse período, o meio foi neutralizado com solução saturada de NaHCO_3 e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e filtrada para posterior análise em um cromatógrafo a gás equipado com uma coluna capilar com fase estacionária quiral. O volume interno do reator foi de 0,43 mL para 200 mg de lipase imobilizada e 0,40 mL para 100 mg de lipase imobilizada.

5.3.2.3. RCE do acetato de mandelonitrila (**40**) em escala preparativa

O acetato de mandelonitrila (**40**, 1,051 g, 6 mmol) e *n*-butanol (2,20 mL, 24 mmol) foram dissolvidos em tolueno (60 mL) e a solução foi eluída pelo reator na vazão de 0,1 mL min⁻¹. Após dois ciclos de eluição, o tolueno foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado via cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila, 10:1). O solvente foi removido e os compostos (*R*)-**40** e (*S*)-**40a** foram obtidos em 34% e 37% de rendimento, respectivamente.

5.3.3. Determinação da configuração absoluta dos produtos da reação de RCE

A configuração absoluta dos compostos foi determinada via comparação dos valores de rotação óptica com a literatura. Para isso, os compostos **40-47** foram submetidos à reação de RCE em escala preparativa, no modo de fluxo contínuo, e os compostos foram separados via cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila 10:1). Os valores de excesso enantioméricos foram determinados via análise em cromatografia gasosa com fase estacionária quiral.

(*R*)-Acetato de mandelonitrila [(*R*)-**40**]: $\alpha_D^{20} = 3,71$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 93%. Ref.²³⁰
 $\alpha_D^{25,8} = 4,1$ ($c = 1,16$, CHCl_3); ee 85%.

(*S*)-Mandelonitrila [(*S*)-**40a**]: $\alpha_D^{20} = -27,29$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 96%. Ref.²³¹ $\alpha_D^{20} = -8,6$
($c = 0,50$, CHCl_3); ee 81%.

(*R*)-Acetato de ciano(4-metoxifenil)metila [(*R*)-**41**]: $\alpha_D^{20} = -15,11$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 97%. Ref.²³⁰ $\alpha_D^{24,1} = -4,7$ ($c = 1,14$, CHCl_3); ee 27%.

(*S*)-2-Hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetonitrila [(*S*)-**41a**]: $\alpha_D^{20} = -31,07$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 99%. Ref.²³² $\alpha_D^{20} = -43,6$ ($c = 1,25$, CHCl_3); ee 93%.

(*R*)-Acetato de ciano(*p*-toluil)metila [(*R*)-**42**]: $\alpha_D^{20} = -6,09$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 97%.
Ref.²³⁰ $\alpha_D^{23,8} = -2,5$ ($c = 1,27$, CHCl_3); ee 30%.

(*S*)-2-Hidroxi-2-(*p*-toluil)acetonitrila [(*S*)-**42a**]: $\alpha_D^{20} = -40,17$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 96%.
Ref.²³³ $\alpha_D^{20} = -31,5$ ($c = 0,51$, CHCl_3); ee 68%.

(*R*)-Acetato de (4-clorofenil)(ciano)metila [(*R*)-**43**]: $\alpha_D^{20} = -8,04$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 95%. Ref.²³⁰ $\alpha_D^{25,2} = -2,5$ ($c = 1,11$, CHCl_3); ee 21%.

(*S*)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetonitrila [(*S*)-**43a**]: $\alpha_D^{20} = -33,10$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 96%. Ref.⁹⁴ $\alpha_D^{20} = -28,5$ ($c = 1,10$, CHCl_3); ee 70%.

(*R*)-Acetato de ciano(4-fluorofenil)metila [(*R*)-**44**]: $\alpha_D^{20} = 2,49$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 73%. Ref.¹³⁶ para o enantiômero *S* $\alpha_D^{23} = -6,7$ ($c = 0,012$, CHCl_3); ee 92%.

(*S*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetonitrila [(*S*)-**44a**]: $\alpha_D^{20} = -11,65$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 97%. Ref.²³¹ $\alpha_D^{20} = -16,2$ ($c = 0,79$, CHCl_3); ee 74%.

(*R*)-Acetato de 1-cianobutila [(*R*)-**45**]: $\alpha_D^{20} = 81,48$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 85%. Ref.²³⁴
para o enantiômero *S* $\alpha_D^{25} = -56,8$ ($c = 0,08$, CHCl_3); ee 87%.

(*S*)-2-Hidroxipentanonitrila [(*S*)-**45a**]: $\alpha_D^{20} = -19,24$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 60%. Ref.²³¹
 $\alpha_D^{20} = -21,8$ ($c = 0,97$, CHCl_3); ee 98%.

(*R*)-Acetato de 1-cianoheptila [(*R*)-**46**]: $\alpha_D^{20} = 40,94$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 65%.

(*S*)-2-Hidroxiocetanonitrila [(*R*)-**46a**]: $\alpha_D^{20} = -10,27$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 90%. Ref.²³⁵
 $\alpha_D^{21} = -13,3$ ($c = 1,00$, CHCl_3); ee 98%.

(*S*)-Acetato de ciano(furan-2-il)metila [(*S*)-**47**]: $\alpha_D^{20} = -22,28$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 90%. Ref.²³⁶ $\alpha_D^{20} = -26,3$ ($c = 1,40$, CHCl_3); ee 99%.

(*R*)-2-(furan-2-il)-2-hidroxiacetonitrila [(*R*)-**47a**]: $\alpha_D^{20} = -1,06$ ($c = 0,5$, CHCl_3); ee 90%. Ref.⁹⁴ $\alpha_D^{20} = -36,1$ ($c = 1,07$, CHCl_3); ee 83%.

5.3.4. Resolução cinética enzimática (RCE) do acetato de 4-(fenilselanil)mandelonitrila (**57**) em batelada e fluxo contínuo

A reação de RCE do composto **57** foi realizada conforme os procedimentos anteriormente descritos nos itens 5.3.2. e 5.3.4.

5.4. DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS DE ENANTIOSSELETIVIDADE DAS REAÇÕES DE RCE

A pureza enantiomérica foi expressa em valores de excesso enantiomérico (e.e.), através da equação 1, onde R é a concentração do enantiômero (R) e S é a concentração do enantiômero (S).²³⁷

$$\%e.e. = \frac{R - S}{R + S} \times 100 \quad (\text{para } R > S)$$

Os valores de conversão foram calculados de acordo com a equação abaixo e são expressos em função dos excessos enantioméricos do substrato e produto.²³⁷

$$c = \frac{e.e._s}{e.e._s + e.e._p}$$

O valor da razão enantiomérica (E) foi determinado seguindo a equação abaixo, onde e.e._p é o excesso enantiomérico do produto e e.e._s é o excesso enantiomérico do substrato.²³⁷

$$E = \frac{\ln \frac{[ee_p (1 - ee_s)]}{(ee_p + ee_s)}}{\ln \frac{[ee_p (1 + ee_s)]}{(ee_p + ee_s)}}$$

5.5. DETERMINAÇÃO DO PARÂMETRO DE PRODUTIVIDADE

O valor de produtividade (r) foi calculado com base nas equações A e B, onde [P] é a concentração do produto (μmol mL⁻¹), f é a vazão (mL min⁻¹), n_P é o número de mols de produto, t é o tempo de reação e m_e é a massa de enzima utilizada.²¹²

$$(A) \quad r_f = \frac{[P] \times f}{m_e} \quad (B) \quad r_b = \frac{n_P}{t \times m_e}$$

5.6. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DOS ORGANOSSELENETOS **57**, **58**, **61**, **65-67**, **69-71**

5.6.1. Via método DPPH

As análises foram realizadas de acordo com o protocolo adotado no laboratório da Profa. Dra. Cecília Edna Mareze da Costa, no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Maringá (UEM).²²³

5.6.2. Via reação com H₂O₂

Em uma cubeta foram adicionados 415 µL de metanol, 400 µL de uma solução de PhSH em metanol (25 mmol L⁻¹, concentração final: 10 mmol L⁻¹) e 25 µL de uma solução dos organosselenetos **57**, **58**, **61**, **65-67**, **69-71** em metanol (400 µmol L⁻¹, concentração final: 10 µmol L⁻¹). A essa mistura foram adicionados 160 µL de uma solução de H₂O₂ em metanol (65 mmol L⁻¹, concentração final: 10.4 mmol L⁻¹). O progresso da reação foi acompanhado em UV-Vis via formação de PhSSPh (305 nm).⁵⁸

REFERÊNCIAS

-
- ¹ OLDFIELD, J. E. SeRENDIPITY. **Chemtech**, v. 25, n. 3, p. 52-55, 1995.
- ² COMASSETO, J. V. Selenium and tellurium chemistry: historical background. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2027-2031, 2010.
- ³ OLDFIELD, J. E. The selenium story: some reflections on the “moon-metal”. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 22, n. 6, p. 85-94, 1974.
- ⁴ TROFAST, J. Berzelius’ discovery of selenium. **Chemistry International**, v. 33, p. 16-19, 2011.
- ⁵ ATKINS, P.; JONES, L. **Chemical principles**, 5 ed. W. H. Freeman and Company: New York, 2010.
- ⁶ SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química inorgânica**, 3 ed., Bookman: São Paulo, 2003.
- ⁷ PENDIAS, A. K. Geochemistry of selenium. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, v. 17, p. 173-177, 1998.
- ⁸ FREDGA, A. Organic selenium chemistry. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 192, p. 1-9, 1972.
- ⁹ LEMIRE, M.; PHILIBERT, A.; FILLION, M.; PASSOS, C. J. S.; GUIMARÃES, J. R. D.; BARBOSA, F.; MERGLER, D. No evidence of selenosis from a selenium-rich diet in the Brazilian Amazon. **Environment International**, v. 40, p. 128-136, 2012.
- ¹⁰ SCHWARTZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, p. 3292-3293, 1957.
- ¹¹ BARCELOUX, D. G. Selenium. **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, v. 37, p. 145-172, 1999.
- ¹² CHASTEEN, T. G.; BENTLEY, R. Biomethylation of selenium and tellurium: microorganisms and plants. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 1, p. 1-25, 2003.
- ¹³ BEERS, M. H.; BERKOW, R. **The Merck manual of diagnosis and therapy**. Whitehouse Station: New Jersey, 1999.
- ¹⁴ FLOHÉ, L.; GÜNZLER, W. A.; SCHOCK, H. H. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. **FEBS Letters**, v. 32, n. 1, p. 132-134, 1973.

-
- ¹⁵ FLOHÉ, L.; JAEGER, T. **Thiol-dependent peroxidases**. Disponível em: <https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F3-540-29623-9_3180/fulltext.html> Acesso em 29 de março de 2019.
- ¹⁶ BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. **Biochemistry**, 5 ed., W. H. Freeman: New York, 2002.
- ¹⁷ BHABAK, K. P.; MUGESH, G. Functional mimics of glutathione peroxidase: bioinspired synthetic antioxidants. **Accounts on Chemical Research**, v. 43, n. 11, p. 1408-1419, 2010.
- ¹⁸ WIRTH, T. Small Organoselenium compounds: more than just glutathione peroxidase mimics. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, p. 10074-10076, 2015.
- ¹⁹ REICH, H. J.; HONDAL, R. J. Why nature chose selenium. **ACS Chemical Biology**, v. 11, p. 821-841, 2016.
- ²⁰ MÜLLER, A.; CADENAS, E.; GRAF, P.; SIES, H. A novel biologically active seleno-organic compound-I, glutathione peroxidase-like activity *in vitro* and antioxidant capacity of PZ 51 (Ebselen). **Biochemical Pharmacology**, v. 33, n. 20, p. 3235-3239, 1984.
- ²¹ WENDEL, A.; FAUSEL, M.; SAFAYHI, H.; TIEGS, G.; OTTER, R. A novel biologically active seleno-organic compound-II, activity of PZ 51 in relation to glutathione peroxidase. **Biochemical Pharmacology**, v. 33, n. 20, p. 3241-3245, 1984.
- ²² BELL, I. M.; HILVERT, D. Peroxide dependence of the semisynthetic enzyme selenosubtilisin. **Biochemistry**, v. 32, n. 50, p. 13969-13973, 1993.
- ²³ BHOWMICK, D.; MUGESH, G. Insights into the catalytic mechanism of synthetic glutathione peroxidase mimetics. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 13, p. 10262-10272, 2015.
- ²⁴ BHOWMICK, D.; SRIVASTAVA, S.; D'SILVA, P.; MUGESH, G. Highly efficient glutathione peroxidase and peroxiredoxin mimetics protect mammalian cells against oxidative damage. **Angewandte Chemie**, v. 127, p. 8569-8573, 2015.
- ²⁵ ZADE, S. S.; PANDA, S.; TRIPATHI, S. K.; SINGH, H. B.; WOLMERSHÄUSER, G. Convenient synthesis, characterization and GPx-like catalytic activity of novel ebselen derivatives. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2004, n. 18, p. 3857-3864, 2004.
- ²⁶ PEARSON, J. K.; BOYD, R. J. Effect of substituents on the GPx-like activity of ebselen: steric versus electronic. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 112, p. 1013-1017, 2008.
- ²⁷ SINGH, V. P.; SINGH, H. B.; BUTCHER, R. J. Stable selenium cations: unusual reactivity and excellent glutathione peroxidase-like activity. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2010, n. 4, p. 637-647, 2010.

-
- ²⁸ LUO, Z.; LIANG, L.; SHENG, J.; PANG, Y.; LI, J.; HUANG, L.; LI, X. Synthesis and biological evaluation of a new series of ebselen derivatives as glutathione peroxidase (GPx) mimics and cholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, p. 1355-1361, 2014.
- ²⁹ LIU, J. Q.; LUO, G. M.; REN, X. J.; UM, Y.; BAI, Y.; SHEN, J. C. A bis-cyclodextrin diselenide with glutathione peroxidase-like activity. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1481, p. 222-228, 2000.
- ³⁰ WANG, L.; QU, X.; XIE, Y.; LV, S. Study of 8 types of glutathione peroxidase mimics based on β -cyclodextrin. **Catalysts**, v. 7, n. 289, 2017.
- ³¹ YANG, X.; WANG, Q.; XU, H. Synthesis of novel cyclomaltoheptaose (β -cyclodextrin) derivatives containing the Ebselen key moiety of benzoisoselenazolone. **Carbohydrate Research**, v. 337, p. 1309-1312, 2002.
- ³² LV, S. W.; WANG, X. G.; MU, Y.; ZANG, T. Z.; JI, Y. T.; LIU, J. Q.; SHEN, J. C.; LUO, G. M. A novel dicyclodextrinyl diselenide compound with glutathione peroxidase activity. **FEBS Journal**, v. 274, p. 3846-3854, 2007.
- ³³ THOMAS, J.; DONG, Z.; DEHAEN, W.; SMET, M. Selenium/tellurium-containing hyperbranched polymers: effect of molecular weight and degree of branching on glutathione peroxidase-like activity. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 33, p. 2127-2132, 2012.
- ³⁴ SUN, Y.; LI, T.; CHEN, H.; ZHANG, K.; ZHENG, K.; MU, Y.; YAN, G.; LI, W.; SHEN, J.; LUO, G. Selenium-containing 15-mer peptides with high glutathione peroxidase-like activity. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 36, p. 37235-37240, 2004.
- ³⁵ JIAN, Z. J.; WU, L. S.; MIN, L. G.; YING, M. The protective effect of a metallic selenopeptide with superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities against alcohol induced injury in hepatic L02 cells. **International Journal of Peptide Research and Therapeutics**, v. 20, 307-324, 2014.
- ³⁶ SARMA, B. K.; MANNA, D.; MINOURA, M.; MUGESH, G. Synthesis, structure, spirocyclization mechanism, and glutathione peroxidase-like antioxidant activity of stable spirodiazaselenurane and spirodiazatellurane. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, p. 5364-5374, 2010.
- ³⁷ SANDS, K. N.; TUCK, T. A.; BACK, T. G. Cyclic Seleninate Esters, Spirodioxyselenuranes and Related Compounds: New Classes of Biological Antioxidants That Emulate Glutathione Peroxidase. **Chemistry A European Journal**, v. 24, p. 1-16, 2018.

- ³⁸ SINGH, V. P.; SINGH, H. B.; BUTCHER, R. J. Synthesis and glutathione peroxidase-like activities of isoselenazolines. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2011, n. 28, p. 5485-5497, 2011.
- ³⁹ BACK, T. G.; MOUSSA, Z. Remarkable activity of a novel cyclic seleninate ester as a glutathione peroxidase mimetic and its facile in situ generation from allyl 3-hydroxypropyl selenide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, 12104-12105, 2002.
- ⁴⁰ SHAABAN, S.; FASSEUR, D. V.; ANDREOLETTI, P.; ZARROUK, A.; RICHARD, P.; NEGM, A.; MANOLIKAKES, G.; JACOB, C.; MALKI, M. C. Cytoprotective and antioxidant properties of organic selenides for the myelin-forming cells, oligodendrocytes. **Bioorganic Chemistry**, v. 80, p. 43-56, 2018.
- ⁴¹ BACK, T. G.; MOUSSA, Z.; PARVEZ, M. The exceptional glutathione peroxidase-like activity of di(3-hydroxypropyl) selenide and the unexpected role of a novel spirodioxalenanonane intermediate in the catalytic cycle. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, p. 1268-1270, 2004.
- ⁴² HODAGE, A. S.; PHADNIS, P. P.; WADAWALE, A.; PRIYADARSINI, K. I.; JAIN, V. K. Synthesis, characterization, and X-ray structures of 2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)penyl-based Organoselenium compounds and their glutathione peroxidase (GPx) like activity. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 187, p. 1419-1433, 2012.
- ⁴³ MCNEIL, N. M. R.; MATZ, M. C.; BACK, T. G. Fluxional cyclic seleninate ester: NMR and computational studies, glutathione peroxidase-like behavior, and unexpected rearrangement. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, p. 10369-10382, 2013.
- ⁴⁴ BRAVERMAN, S.; CHERKINSKY, M.; KALENDAR, Y.; JANA, R.; SPRECHER, M.; GOLDBERG, I. Synthesis of water-soluble vinyl selenides and their high glutathione peroxidase (GPx)-like antioxidant activity. **Synthesis**, v. 46, p. 119-125, 2014.
- ⁴⁵ WIRTH, T. Glutathione peroxidase-like activities of oxygen-containing diselenides. **Molecules**, v. 3, p. 164-166, 1998.
- ⁴⁶ BAILLY, F.; AZAROUAL, N.; BERNIER, J. L. Design, synthesis and glutathione peroxidase-like properties of othiol-derived diselenides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 4623-4630, 2003.
- ⁴⁷ SUDATI, J. H.; NOGARA, P. A.; SARAIVA, R. A.; WAGNER, C.; ALBERTO, E. E.; BRAGA, A. L.; FACHINETTO, R.; PIQUINI, P. C.; ROCHA, J. B. T. Diselenoamino acid derivatives as GPx mimics and as substrates of TrxR: *in vitro* and *in silico* studies. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, p. 3777-3787, 2018.
- ⁴⁸ PEARSON, J. K.; BOYDE, R. J. Modeling the reduction of hydrogen peroxide by glutathione peroxidase mimics. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 110, p. 8979-8985, 2006.

-
- ⁴⁹ BHABAK, K. P.; MUGESH, G. A simple and efficient strategy to enhance the antioxidant activities of amino-substituted glutathione peroxidase mimics. **Chemistry A European Journal**, v. 14, p. 8640-8651, 2008.
- ⁵⁰ BHABAK, K. P.; MUGESH, G. Synthesis and structure-activity correlation studies of secondary- and tertiary-amine-based glutathione peroxidase mimics. **Chemistry A European Journal**, v. 15, p. 9846-9854, 2009.
- ⁵¹ SOARES, L. C.; ALBERTO, E. E.; SCHWAB, R. S.; TAUBE, P. S.; NASCIMENTO, V.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. Ephedrine-based diselenide: a promiscuous catalyst suitable to mimic the enzyme glutathione peroxidase (GPx) and to promote enantioselective C-C coupling reactions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, p. 6595-6599, 2012.
- ⁵² MANJARE, S. T.; SINGH, H. B.; BUTCHER, R. J. Synthesis and glutathione peroxidase-like activity of *N*-heterocyclic carbene derived cationic diselenides. **Tetrahedron**, v. 68, p. 10561-10566, 2012.
- ⁵³ STRALIOTTO, M. R.; OLIVEIRA, J.; MANCINI, G.; BAINY, A. C. D.; LATINI, A.; DEOBALD, A. M.; ROCHA, J. B. T.; BEM, A. F. Disubstituted diaryl diselenides as potential atheroprotective compounds: involvement of TrxR and GPx-like systems. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, p. 717-725, 2013.
- ⁵⁴ PRABHU, P.; SINGH, B. G.; NOGUCHI, M.; PHADNIS, P. P.; JAIN, V. K.; IWAOKA, M.; PRIYADARSINI, I. Stable selenones in glutathione-peroxidase-like catalytic cycle of selenonicotinamide derivative. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, p. 2404-2412, 2014.
- ⁵⁵ IBRAHIM, M.; MUHAMMAED, N.; NAEEM, M.; DEOBALD, A. M.; KAMDEM, J. P.; ROCHA, J. B. T. *In vitro* evaluation of glutathione peroxidase (GPx)-like activity and antioxidant properties of an organoselenium compound. **Toxicology in Vitro**, v. 29, p. 947-952, 2015.
- ⁵⁶ TANINI, D.; D'ESOPO, V.; CHEN, D.; BARCHIELLI, G.; CAPPERUCCI, A. Novel sulfur and selenium-containing antioxidants: synthesis and evaluation of their GPx-like activity. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 192, n. 2, p. 166-168, 2017.
- ⁵⁷ BHABAK, K. P.; BHOWMICK, D. Synthetic strategies of gold(I)-selenolates from *ortho*-substituted diaryl diselenides *via* selenol and selenenyl sulfide intermediates. **Inorganic Chimica Acta**, v. 450, p. 337-345, 2016.
- ⁵⁸ NASCIMENTO, V.; ALBERTO, E. E.; TONDO, D. W.; DAMBROWSKI, D.; DETTY, M. R.; NOME, F.; BRAGA, A. L. GPx-like activity of selenides and selenoxides: experimental evidence for the involvement of hydroxyl perhydroxy selenane as the active species. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, p. 138-141, 2012.

- ⁵⁹ YU, S. C.; RI, D. M.; KUHN, H. Hydrophobicity and glutathione peroxidase-like activity of substituted salicyloyl-5-seleninic acids: Re-investigations on aromatic selenium compounds based on their hydrophobicity. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 862, p. 86-94, 2018.
- ⁶⁰ KUMAR, S.; JOHANSSON, H.; ENGMAN, L.; VALGIMIGLI, L.; AMORATI, R.; FUMO, M. G.; PEDULLI, G. F. Regenerable chain-breaking 2,3-dihydrobenzo[*b*]selenophene-5-ol antioxidants. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, p. 2583-2595, 2007.
- ⁶¹ KUMAR, S.; ENGMAN, L.; VALGIMIGLI, L.; AMORATI, R.; FUMO, M. G.; PEDULLI, G. F. Antioxidant profile of ethoxyquin and some of its S, Se, and Te analogues. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, p. 6046-6055, 2007.
- ⁶² COWAN, E. A.; OLDHAM, C. D.; MAY, S. W. Identification of a thioselenurane intermediate in the reaction between phenylaminoalkyl selenoxides and glutathione. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 506, p. 201-207, 2011.
- ⁶³ NAKANISHI, W.; IKEDA, Y.; IWAMURA, H. The structure of 2-carboxyphenyl methyl selenoxide, its sodium salt and related compounds in solution, studied by ¹H, ¹³C and ⁷⁷Se NMR. **Organic Magnetic Resonance**, v. 20, p. 117-122, 1982.
- ⁶⁴ RITCHEY, J. A.; DAVIS, B. M.; PLEBAN, P. A.; BAYSE, C. A. Experimental and theoretical evidence for cyclic selenurane formation during selenomethionine oxidation. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 3, p. 4337-4342, 2005.
- ⁶⁵ KAMEL, M. M.; SYAM, Y. M. Structure and physicochemical properties in relation to drug action. **Egyptian Pharmaceutical Journal**, v. 12, p. 95-108, 2013.
- ⁶⁶ BACK, T. G.; DYCK, B. P. A novel camphor-derived selenamide that acts as a glutathione peroxidase mimetic. **Journal of American Chemical Society**, v. 119, p. 2079-2083, 1997.
- ⁶⁷ MUGESH, G.; PANDA, A.; SINGH, H. B.; PUNEKAR, N. S.; BUTCHER, R. J. Glutathione peroxidase-like antioxidant activity of diaryl diselenides: a mechanistic study. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, p. 839-850, 2001.
- ⁶⁸ ZADE, S. S.; SINGH, H. B.; BUTCHER, R. J. The isolation and crystal structure of a cyclic selenenate ester derived from bis(2,6-diformyl-4-*tert*-butylphenyl)diselenide and its glutathione peroxidase-like activity. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, p. 4513-4515, 2004.
- ⁶⁹ MESSALI, M.; CHRISTIAENS, L. E.; ALSHAHATEET, S. F.; KOOLI, F. Synthesis of 4*H*-benzo[*e*]-1,2-selenazin-4-one derivatives: a new heterocyclic ring system. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 7448-7451, 2007.
- ⁷⁰ ALBERTO, E. E.; SOARES, L. C.; SUDATI, J. H.; BORGES, A. C. A.; ROCHA, J. B. T.; BRAGA, A. L. Efficient synthesis of modular amino acid derivatives containing selenium

with pronounced GPx-like activity. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2009, n. 25, p. 4211-4215, 2009.

⁷¹ KUMAKURA, F.; MISHRA, B.; PRIYADARSINI, K. I.; IWAOKA, M. A water-soluble cyclic selenide with enhanced glutathione peroxidase-like catalytic activities. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2010, n. 3, p. 440-445, 2010.

⁷² ARAI, K.; TASHIRO, A.; OSAKA, Y.; IWAOKA, M. Glutathione peroxidase-like activity of amino-substituted water-soluble cyclic selenides: a shift of the major catalytic cycle in methanol. **Molecules**, v. 22, p. 354-367, 2017.

⁷³ ARAI, K.; KUMAKURA, F.; TAHAKIRA, M.; SEKIYAMA, N.; KURODA, N.; SUZUKI, T.; IWAOKA, M. Effects on ring size and polar functional groups on the glutathione peroxidase-like antioxidant activity of water-soluble cyclic selenides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, p. 5633-5642, 2015.

⁷⁴ SELVAKUMAR, K.; SHAH, P.; SINGH, H. B.; BUTCHER, R. J. Synthesis, structure, and glutathione peroxidase-like activity of amino acid containing ebselen analogues and diaryl diselenides. **Chemistry A European Journal**, v. 17, p. 12741-12755, 2011.

⁷⁵ HODAGE, A. S.; PHADNIS, P. P.; WADAWALE, A.; PRIYADARSINI, K. I.; JAIN, V. K. Synthesis, characterization and structures of 2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethylseleno derivatives and their probable glutathione peroxidase (GPx) like activity. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, 2992-2998, 2011.

⁷⁶ MONTIEL, P. M.; MAZA, S.; MARTOS, S.; LÓPEZ, O.; MAYA, I.; BOLAÑOS, J. G. F. Synthesis and antioxidant activity of O-alkyl selenocarbamates, selenoureas and selenohydantoins. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, p. 582-592, 2013.

⁷⁷ SINGH, V. P.; POON, J. F.; BUTCHER, R. J.; ENGMAN, L. Pyridoxine-derived Organoselenium compounds with glutathione peroxidase-like and chain-breaking antioxidant activity. **Chemistry A European Journal**, v. 20, p. 12563-12571, 2014.

⁷⁸ BHOWMICK, D.; MUGESH, G. Introduction of a catalytic triad increases the glutathione peroxidase-like activity of diaryl diselenides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, p. 9072-9082, 2015.

⁷⁹ LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1-3, p. 3-26, 2001.

⁸⁰ SHAABAN, S.; NEGM, A.; SOBH, M. A.; WESSJOHANN, L. A. Organoselenocyanates and symmetrical diselenides redox modulators: design, synthesis and biological evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 190-201, 2015.

-
- ⁸¹ MARSET, A.; BEGINES, P.; LÓPEZ, O.; MAYA, I.; ARANDA, N. G.; SCHWARTZ, S.; ABASOLO, I.; BOLAÑOS, J. G. F. Design of chalcogen-containing norepinephrines: efficient GPx mimics and strong cytotoxic agents against HeLa cells. **Future Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 18, p. 2185-2195, 2016.
- ⁸² NGUYEN, L. A.; HE, H.; HU, C. P. Chiral drugs: an overview. **International Journal of Biomedical Science**, v. 2, p. 85-100, 2006.
- ⁸³ FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. **Chirality**, v. 4, p. 338-340, 1992.
- ⁸⁴ IUPAC, **Compendium of Chemical Terminology**. Goldbook. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org/C01489.html>> Acesso em: 29 de março de 2019.
- ⁸⁵ CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**, 1 ed., Oxford University Press: New York, 2001.
- ⁸⁶ GREGORY, R. J. H. Cyanohydrins in nature and the laboratory: biology, preparations, and synthetic applications. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 3649-3682, 1999.
- ⁸⁷ NORTH, M. Synthesis and applications of non-racemic cyanohydrins. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, p. 147-176, 2003.
- ⁸⁸ ZIEGLER, T.; HÖRSCH, B.; EFFENBERGER, F. Ein einfacher zugang zu (*R*)- α -hydroxycarbonsäuren und (*R*)-1-amino-2-alkoholen aus (*R*)-cyanhydrinen. **Synthesis**, v. 1990, p. 575-578, 1990.
- ⁸⁹ EFFENBERGER, F.; EICHHORN, J.; ROSS, J. Enzyme catalyzed addition of hydrocyanic acid to substituted pivalaldehydes – A novel synthesis of (*R*)-pantolactone. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 6, p. 271-282, 1995.
- ⁹⁰ KREPSKI, L. R.; JENSEN, K. M.; HEILMANN, S. M.; RASMUSSEN, J. K. A new synthesis of 2-aminoalcohols from *O*-trimethylsilylated cyanohydrins. **Synthesis**, v. 1986, p. 301-303, 1986.
- ⁹¹ JAMMOT, J.; PASCAL, R.; COMMEYRAS, A. Hydration of cyanohydrins in weakly alkaline solutions of boric acid salts. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 5, p. 563-564, 1989.
- ⁹² KUO, F.; CLODFELTER, D. K.; PRIEST, T. R.; KAU, D. L. K. Synthesis of a carbon-14 labeled 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine-[carbonyl-¹⁴C], LY517717-[¹⁴C], a factor Xa inhibitor. **Journal of Labelled compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 47, p. 599-608, 2004.
- ⁹³ GOTOR, V. Biocatalysis applied to the preparation of pharmaceuticals. **Organic Process Research and Development**, v. 6, p. 420-426, 2002.

-
- ⁹⁴ ZENG, Z.; ZHAO, G.; ZHOU, Z.; TANG, C. A novel chiral (salen)Al^{III} complex catalyzed asymmetric cyanosilylation of aldehydes. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 1615-1618, 2008.
- ⁹⁵ NORTH, M.; WILLIAMSON, C. A bimetallic aluminium(salen) complex for asymmetric cyanohydrin synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 3249-3252, 2009.
- ⁹⁶ ZENG, X. P.; CAO, Z. Y.; WANG, X.; CHEN, L.; ZHOU, F.; ZHU, F.; WANG, C. H.; ZHOU, J. Activation of chiral (salen)AlCl complex by phosphorane for highly enantioselective cyanosilylation of ketones and enones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, p. 416-425, 2016.
- ⁹⁷ NORTH, M.; VILLUENDAS, P.; WILLIAMSON, C. Mechanistic comparison of aluminium based catalysts for asymmetric cyanohydrin synthesis. **Tetrahedron**, v. 66, p. 1915-1924, 2010.
- ⁹⁸ NORTH, M.; STEWART, E.; YOUNG, C. Asymmetric cyanohydrin synthesis using an aluminium(salen) complex. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 23, p. 1218-1225, 2012.
- ⁹⁹ RAJAGOPAL, G.; SELVARAJ, S.; DHAHAGANI, K. Asymmetric cyanosilylation of ketones catalyzed by recyclable polymer-supported copper(II) salen complexes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, p. 2265-2270, 2010.
- ¹⁰⁰ QU, Y.; JING, L.; WU, Z.; WU, D.; ZHOU, X. Asymmetric cyanohydrin formation from aldehydes catalyzed by manganese Schiff base complexes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, p. 187-190, 2010.
- ¹⁰¹ KUMAR, P.; SARAVANAN, S.; KHAN, N. H.; HUSSAIN, F.; SINGH, S. Chiral Mn^{III}-salalen and -salan complexes derived from (S)-pyrrolidin-2-ylmethanamine and their catalytic activity in the asymmetric strecker reaction. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p. 5077-5083, 2014.
- ¹⁰² KURONO, N.; UEMURA, M.; OHKUMA, T. Asymmetric cyanosilylation of α -keto esters catalyzed by the [Ru(phgly)₂(binap)]-C₆H₅OLi system. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 1455-1459, 2010.
- ¹⁰³ KURONO, N.; YOSHIKAWA, T.; YAMASAKI, M.; OHKUMA, T. Enantioselective hydrocyanation of aldehydes catalyzed by [Li{Ru(phgly)₂(binap)}}X (X = Cl, Br). **Organic Letters**, v. 13, p. 1254-1257, 2011.
- ¹⁰⁴ TANG, H.; ZHANG, Z. A novel bifunctional Ti(IV) complex catalyzed asymmetric silylcyanation of aldehydes. **Heteroatom Chemistry**, v. 22, p. 31-35, 2011.
- ¹⁰⁵ LV, C.; XU, D.; WANG, S.; MIAO, C. X.; XIA, C.; SUN, W. A practical Ti-salen catalyst based on dimeric salen ligand for asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes. **Catalysis Communications**, v. 12, p. 1242-1245, 2011.

-
- ¹⁰⁶ NORTH, M.; PUJOL, M. O. Kinetics and mechanism of vanadium catalyzed asymmetric cyanohydrin synthesis in propylene carbonate. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 6, p. 1043-1055, 2010.
- ¹⁰⁷ CHECHIK, V.; CONTE, M.; DRANSFIELD, T.; NORTH, M.; PUJOL, M. O. Cyanogen formation during asymmetric cyanohydrin synthesis. **Chemical Communications**, v. 46, p. 3372-3374, 2010.
- ¹⁰⁸ KHAN, N. H.; AGRAWAL, S.; KURESHY, R. I.; ABDI, S. H. R.; PATHAK, K.; BAJAJ, H. C. Enantioselective cyanoformylation of aldehydes catalyzed with solid base mediated chiral V(V) salen complexes. **Chirality**, v. 22, p. 153-158, 2010.
- ¹⁰⁹ BELOKON, Y. N.; CLEGG, W.; HARRINGTON, R. W.; MALEEV, V. I.; NORTH, M.; PUJOL, M. O.; USANOV, D. L.; YOUNG, C. Mechanism-guided development of VO(salen)X complexes as catalysts for the asymmetric synthesis of cyanohydrin trimethylsilyl ethers. **Chemistry A European Journal**, v. 15, p. 2148-2165, 2009.
- ¹¹⁰ KHAN, N. H.; AGRAWAL, S.; KURESHY, R. I.; ABDI, S. H. R.; PRATHAP, K. J.; JASRA, R. V. Vanadium(V) salen complex catalyzed highly enantioselective cyanoformylation of aldehydes in the presence of imidazole as a cocatalyst. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 4511-4515, 2008.
- ¹¹¹ CHU, C. Y.; HSU, C. T.; LO, P. H.; UANG, B. J. Enantioselective silylcyanation of aldehydes catalyzed by new chiral oxovanadium complex. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 22, p. 1981-1984, 2011.
- ¹¹² ACHARD, T. R.; CLUTTERBUCK, L. A.; NORTH, M. Asymmetric catalysis of carbon-carbon bond-forming reactions using metal(salen) complexes. **Synlett**, n. 12, p. 1828-1847, 2005.
- ¹¹³ KHAN, N. H.; KURESHY, R. I.; ABDI, S. H. R.; AGRAWAL, S.; JASRA, R. V. Metal catalyzed asymmetric cyanation reactions. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, p. 593-623, 2008.
- ¹¹⁴ ISHIBASHI, E. **Asymmetric addition of cyanide to aldehydes and imines**. Londres, 2017. Tese de Doutorado em Filosofia, University of Newcastle.
- ¹¹⁵ NIEMEYER, J.; CLOPPENBUR, J.; FRÖHLICH, R.; KEHR, G.; ERKER, G. Salen-ligands based on a planar-chiral hydroxyferrocene moiety: synthesis, coordination chemistry and use in asymmetric silylcyanation. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 695, p. 1801-1812, 2010.
- ¹¹⁶ MO, K.; YANG, Y.; CUI, Y. A homochiral metal-organic framework as an effective asymmetric catalyst for cyanohydrins synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, p. 1746-1749, 2014.

-
- ¹¹⁷ NAGEL, B.; DELLWEG, H.; GIERASCH, L. M. Glossary for chemists of terms used in biotechnology. **Pure and Applied Chemistry**, v. 64, p. 143-168, 1992.
- ¹¹⁸ WATSON, W. J. W. How do the fine chemical, pharmaceutical, and related industries approach green chemistry and sustainability? **Green Chemistry**, v. 14, p. 251-259, 2012.
- ¹¹⁹ BORNSCHEUER, U. T.; KAZLAUSKAS, R. J. **Hydrolases in Organic Synthesis**. 2 ed., WILEY-VCH: Weinheim, 2006.
- ¹²⁰ HOLT, J.; HANEFELD, U. Enantioselective enzyme-catalyzed synthesis of cyanohydrins. **Current Organic Synthesis**, v. 6, p. 15-37, 2009.
- ¹²¹ HAN, S. Q.; OUYANG, P. K.; WEI, P.; HU, Y. Enzymatic synthesis of (*R*)-cyanohydrins by a novel (*R*)-oxynitrilase from *Vicia sativa* L. **Biotechnology Letters**, v. 28, p. 1909-1912, 2006.
- ¹²² FANG, F.; JI, A. G.; MENG, Z. L. Biosynthesis of chiral methyl ketone cyanohydrins catalyzed by oxynitrilase in *Chaenomeles speciosa* seed meal. **Reaction Kinetics and Catalysis Letters**, v. 93, p. 233-239, 2008.
- ¹²³ HUANG, S. R.; LIU, S. L.; ZONG, M. H.; XU, R. Synthesis of (*R*)-2-trimethylsilyl-2-hydroxyl-ethylcyanide catalyzed with (*R*)-oxynitrilase from loquat seed meal. **Biotechnology Letters**, v. 27, p. 29-82, 2005.
- ¹²⁴ GONZALO, G.; BRIEVA, R.; GOTOR, V. (*R*)-oxynitrilase-catalyzed transformation of ω -hydroxyalkanals. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 19-20, p. 223-230, 2002.
- ¹²⁵ HIETANEN, A.; EKHOLM, F. S.; LEINO, R.; KANERVA, L. T. Applying biocatalysis to the synthesis of diastereomerically enriched cyanohydrin mannosides. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 6974-6980, 2010.
- ¹²⁶ FABER, K. **Biotransformations in organic chemistry**, 6.ed, Springer: Berlin, 2011.
- ¹²⁷ HIETANEN, A.; KANERVA, L. T. One-pot oxidation-hydrocyanation sequence coupled to lipase-catalyzed diastereoresolution in the chemoenzymatic synthesis of sugar cyanohydrin esters. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 2729-2737, 2012.
- ¹²⁸ DELVILLE, M. M. E.; KOCH, K.; HEST, J. C. M.; RUTJES, F. P. J. T. Chemoenzymatic flow cascade for the synthesis of protected mandelonitrile derivatives. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 13, p. 1634-1638, 2015.
- ¹²⁹ OHNO, H.; NITTA, H.; TANAKA, K.; MORI, A.; INOUE, S. A peptide-aluminum complex as a novel chiral lewis acid. Asymmetric addition of cyanotrimethylsilane to aldehydes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 57, p. 6778-6783, 1992.

- ¹³⁰ MORI, A.; NITTA, H.; KUDO, M.; INOUE, S. Peptide-metal complex as a asymmetric catalyst. A catalytic enantioselective cyanohydrin synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 32, p. 4333-4336, 1991.
- ¹³¹ CARREA, G.; COLONNA, S.; KELLY, D. R.; LAZCANO, A.; OTTOLINA, G.; ROBERTS, S. M. Polyamino acids as synthetic enzymes: mechanism, applications and relevance to prebiotic catalysis. **TRENDS in Biotechnology**, v. 23, p. 507-513, 2005.
- ¹³² IUBMB Enzyme Nomenclature – EC 3.1.1.3. Disponível em: <<https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iubmb/enzyme/EC3/1/1/3.html>> Acesso em 29 de março de 2019.
- ¹³³ JAEGER, K. E.; EGGERT, T. Lipases for biotechnology. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 13, p. 390-397, 2002.
- ¹³⁴ KAPOOR, M.; GUPTA, M. N. Lipase promiscuity and its biochemical applications. **Process Biochemistry**, v. 47, p. 555-569, 2012.
- ¹³⁵ CLOUTHIER, C. M.; PELLETIER, J. N. Expanding the organic toolbox: a guide to integrating biocatalysis in synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 41, p. 1585-1605, 2012.
- ¹³⁶ RIBEIRO, S. S.; FERREIRA, I. M.; LIMA, J. P. F.; SOUSA, B. A.; CARMONA, R. C.; SANTOS, A. A.; PORTO, A. L. M. Fast microwave-assisted resolution of (±)-cyanohydrins promoted by lipase from *Candida antarctica*. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 26, p. 1344-1350, 2015.
- ¹³⁷ WANG, Y. F.; CHEN, S. T.; LIU, K. K. C.; WONG, C. H. Lipase-catalyzed irreversible transesterification using enol esters: resolution of cyanohydrins and syntheses of ethyl (*R*)-2-hydroxy-4-phenylbutyrate and (*S*)-propranolol. **Tetrahedron Letters**, v. 30, p. 1917-1920, 1989.
- ¹³⁸ XU, Q.; GENG, X.; CHEN, P. Kinetic resolution of cyanohydrins via enantioselective acylation catalyzed by lipase PS-30. **Tetrahedron Letters**, v. 49, p. 6440-6441, 2008.
- ¹³⁹ GONZALO, G.; LAVANDERA, I.; BRIEVA, R.; GOTOR, V. Enzymatic acylation reactions on ω-hydroxycyanohydrins. **Tetrahedron**, v. 60, p. 10525-10532, 2004.
- ¹⁴⁰ SHEN, Z. L.; ZHOU, W. J.; LIU, Y. T.; JI, S. J.; LOH, T. P. One-pot chemoenzymatic syntheses of enantiomerically-enriched *O*-acetyl cyanohydrins from aldehydes in ionic liquid. **Green Chemistry**, v. 10, p. 283-286, 2008.
- ¹⁴¹ HOWELL, J. A. S.; HUMPHRIES, K.; MCARDLE, P.; CUNNINGHAM, D.; NICOLSI, G.; PATTI, A.; WALSH, M. A. Lipase catalyzed resolution of ferrocene cyanohydrin: access to novel ferrocenyl aminoalcohols and diamines. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 8, p. 1027-1030, 1997.

-
- ¹⁴² KAMAL, A.; KHANNA, G. B. R. A facile preparation of (\pm)- β -hydroxy nitriles and their enzymatic resolution with lipases. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 12, p. 405-410, 2001.
- ¹⁴³ OHTA, H.; MIYAMAE, Y.; TSUCHIHASHI, G. I. Microbial hydrolysis of substituted mandelonitrile acetates and its application to the synthesis of optically active physiological ethanolamines. **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 54, p. 281-283, 1989.
- ¹⁴⁴ HOLT, J.; ARENDS, I. W. C. E.; MINNAARD, A. J.; HANEFELD, U. Hydrolase-catalyzed preparation of chiral α,α -disubstituted cyanohydrin acetates. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 349, p. 1341-1344, 2007.
- ¹⁴⁵ SAKAI, T.; MIKI, Y.; NAKATANI, M.; EMA, T.; UNEYAMA, K.; UTAKA, M. Lipase-catalyzed kinetic resolution of 2-acyloxy-2-(pentafluorophenyl)acetone nitrile. **Tetrahedron Letters**, v. 39, p. 5233-5236, 1998.
- ¹⁴⁶ KONIGSBERGER, K.; PRASAD, K.; REPIC, O. The synthesis of (*R*)- and (*S*)- α -trifluoromethyl- α -hydroxycarboxylic acids via enzymatic resolutions. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 10, p. 679-687, 1999.
- ¹⁴⁷ NGUYEN, G. S.; KOURIST, R.; PARAVIDINO, M.; HUMMEL, A.; REHDORF, J.; ORRU, R. V. A.; HANEFELD, U.; BORNSCHEUER, U. T. An enzymatic toolbox for the kinetic resolution of 2-(pyridin-x-yl)but-3-yn-2-ols and tertiary cyanohydrins. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 2753-2759, 2010.
- ¹⁴⁸ MAGUIRE, N. M.; FORD, A.; CLARKE, S. L.; ECCLES, K. S.; LAWRENCE, S. E.; BROSSAT, M.; MOODY, T. S.; MAGUIRE, A. R. A practical chemo-enzymatic approach to highly enantio-enriched cyanohydrin acetates. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 22, p. 2144-2150, 2011.
- ¹⁴⁹ VEUM, L.; KUSTER, M.; TELALOVIC, S.; HANEFELD, U.; MASCHMEYER, T. Enantioselective synthesis of protected cyanohydrins. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 1516-1522, 2002.
- ¹⁵⁰ HANEFELD, U.; LI, Y.; SHELDON, R. A.; MASCHMEYER, T. CAL-B catalyzed enantioselective synthesis of cyanohydrins – a facile route to versatile building blocks. **Synlett**, v. 12, p. 1775-1776, 2000.
- ¹⁵¹ BELOKON, Y. N.; BLACKER, A. J.; CLUTTERBUCK, L. A.; HOGG, D.; NORTH, M.; REEVE, C. An asymmetric, chemo-enzymatic synthesis of *O*-acetylcyanohydrins. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 4609-4617, 2006.
- ¹⁵² LUNDELL, K.; RAIJOLA, T.; KANERVA, L. T. Enantioselectivity of *Pseudomonas cepacia* and *Candida rugosa* lipases for the resolution of secondary alcohols: the effect of *Candida rugosa* isoenzymes. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 22, p. 86-93, 1998.

-
- ¹⁵³ KANERVA, L. T.; KILJUNEN, E.; HUUHTANEN, T. T. Enzymatic resolution of optically active aliphatic cyanohydrins. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 4, p. 2355-2361, 1993.
- ¹⁵⁴ ZHOU, R.; XU, J. H. Enantioselective synthesis of (S)- α -cyano-3-phenoxybenzyl alcohol by lipase-catalyzed alcoholysis of racemic ester in organic medium. **Biochemical Engineering Journal**, v. 23, p. 11-15, 2005.
- ¹⁵⁵ RODRIGUEZ, J. A. R.; GOTOR, V.; BRIEVA, R. Lipase catalyzed resolution of the quaternary stereogenic center in ketone-derived benzo-fused cyclic cyanohydrins. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 22, p. 1218-1224, 2011.
- ¹⁵⁶ XU, Q.; XIE, Y.; GENG, X.; CHEN, P. Enzymatic kinetic resolution of racemic cyanohydrins via enantioselective acylation. **Tetrahedron**, v. 66, p. 624-630, 2010.
- ¹⁵⁷ BENCZE, L. C.; PAIZS, C.; TOSA, M. I.; VASS, E.; IRIMIE, F. D. Synthesis of enantiomerically enriched (R)- and (S)-benzofuranyl- and benzo[b]thiophenyl-1,2-ethanediols via enantiopure cyanohydrins as intermediates. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, p. 443-450, 2010.
- ¹⁵⁸ JAS, G.; KIRSCHNING, A. Continuous flow techniques in organic synthesis. **Chemistry A European Journal**, v. 9, p. 5708-5723, 2003.
- ¹⁵⁹ WILD, G. P.; WILES, C.; WATTS, P. Flow reactors for organic synthesis. **Letters in Organic Chemistry**, v. 3, p. 419-425, 2006.
- ¹⁶⁰ BRIVIO, M.; VERBOOM, W.; REINHOUDT, D. V. Miniaturized continuous flow reaction vessels: influence on chemical reactions. **Lab on a Chip**, v. 6, p. 329-344, 2006.
- ¹⁶¹ SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M. Reações sob fluxo contínuo: da química verde a um processo verde. **Revista Virtual de Química**, v. 6, p. 34-43, 2014.
- ¹⁶² WILES, C.; WATTS, P. Continuous flow reactors: a perspective. **Green Chemistry**, v. 14, p. 38-54, 2012.
- ¹⁶³ NEWMAN, S. G.; JENSEN, K. F. The role of flow in green chemistry and engineering, **Green Chemistry**, v. 15, p. 1456-1472, 2013.
- ¹⁶⁴ ANDRADE, C. K. Z.; DAR, A. R. Applying green processes and techniques to simplify reaction work-ups. **Tetrahedron**, v. 72, p. 7375-7391, 2016.
- ¹⁶⁵ LUMMISS, J. A. M.; MORSE, P. D.; BEINGESSNER, R. L.; JAMISON, T. F. Towards more efficient, greener syntheses through flow chemistry. **The Chemical Record**, v. 17, p. 667-680, 2017.

-
- ¹⁶⁶ FANELLI, F.; PARISI, G.; DEGENNARO, L.; LUISI, R. Contribution of microreactor technology and flow chemistry to the development of green and sustainable synthesis. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 13, p. 520-542, 2017.
- ¹⁶⁷ DALLINGER, D.; KAPPE, C. O. Why flow means green – Evaluating the merits of continuous processing in the context of sustainability. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 7, p. 6-12, 2017.
- ¹⁶⁸ WATTS, P.; HASWELL, S. J. Continuous flow reactors for drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 8, p. 586-593, 2003.
- ¹⁶⁹ SANZ, L. M.; SUSANNE, F. Continuous flow synthesis. A pharma perspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, p. 4062-4098, 2012.
- ¹⁷⁰ GUTMANN, B.; CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. Continuous-flow technology – a tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, p. 6688-6728, 2015.
- ¹⁷¹ PORTA, R.; BENAGLIA, M.; PUGLISI, A. Flow chemistry: recent developments in the synthesis of pharmaceutical products. **Organic Process Research & Development**, v. 20, p. 2-25, 2016.
- ¹⁷² PASTRE, J. C.; BROWNE, D. L.; LEY, S. V. Flow chemistry syntheses of natural products. **Chemical Society Reviews**, v. 42, p. 8849-8869, 2013.
- ¹⁷³ KAPPE, C. O.; EYCKEN, E. Click chemistry under non-classical reaction conditions. **Chemical Society Reviews**, v. 39, p. 1280-1290, 2010.
- ¹⁷⁴ BAXENDALE, I. R.; HAYWARD, J. J.; LEY, S. V. Microwave reactions under continuous flow conditions. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 10, p. 802-836, 2007.
- ¹⁷⁵ GLASNOV, T. N.; KAPPE, C. O. Microwave-assisted synthesis under continuous-flow conditions. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 28, p. 395-410, 2007.
- ¹⁷⁶ WEBB, D.; JAMISON, T. F. Continuous flow multi-step organic synthesis. **Chemical Science**, v. 1, p. 675-680, 2010.
- ¹⁷⁷ BRITTON, J.; RASTON, C. L. Multi-step continuous-flow synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 46, p. 1250-1271, 2017.
- ¹⁷⁸ SHUKLA, C. A.; KULKAMI, A. A. Automating multistep flow synthesis: approach and challenges in integrating chemistry, machines and logic. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 13, p. 960-987, 2017.
- ¹⁷⁹ MARRE, S.; JENSEN, K. F. Synthesis of micro and nanostructures in microfluidic systems. **Chemical Society Reviews**, v. 39, p. 1183-1202, 2010.

-
- ¹⁸⁰ RAZZAQ, T.; KAPPE, C. O. Continuous flow organic synthesis under high-temperature/pressure conditions. **Chemistry an Ansian Journal**, v. 5, p. 1274-1289, 2010.
- ¹⁸¹ NOËL, T.; BUCHWALD, S. L. Cross-coupling in flow. **Chemical Society Reviews**, v. 40, p. 5010-5029, 2011.
- ¹⁸² LEN, C.; BRUNIAUX, S.; DELBECQ, F.; PARMAR, V. S. Palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling in continuous flow. **Catalysts**, v. 7, p. 146-168, 2017.
- ¹⁸³ CAMBIÉ, D.; BOTTECCHIA, C.; STRAATHOF, N. J. W.; HESSEL, V.; NOËL, T. Applications of continuous-flow photochemistry in organic synthesis, material science, and water treatment. **Chemical Reviews**, v. 116, p. 10276-10341, 2016.
- ¹⁸⁴ TAMBORINI, L.; FERNANDES, P.; PARADISI, F.; MOLINARI, F. Flow bioreactors as complementary tools for biocatalytic process intensification. **Trends in Biotechnology**, v. 36, p. 73-88, 2018.
- ¹⁸⁵ KIRSCHNING, A.; SOLODENKO, W.; MENNECKE, K. Combining enabling techniques in organic synthesis: continuous flow processes with heterogenized catalysts. **Chemistry A European Journal**, v. 12, p. 5972-5990, 2006.
- ¹⁸⁶ ESCRICH, C. R.; PERICÀS, M. A. Organocatalysis on tap: enantioselective continuous flow processes mediated by solid-supported chiral organocatalysts. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 1173-1188, 2015.
- ¹⁸⁷ TANIMU, A.; JAENICKE, S.; ALHOOSHANI, K. Heterogeneous catalysis in continuous flow microreactors: A review of methods and applications. **Chemical Engineering Journal**, v. 327, p. 792-821, 2017.
- ¹⁸⁸ KULKARNI, A. A. Continuous flow nitration in miniaturized devices. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 405-424, 2014.
- ¹⁸⁹ MÜLLER, S. T. R.; WIRTH, T. Diazo compounds in continuous-flow technology. **ChemSusChem**, v. 8, p. 245-250, 2015.
- ¹⁹⁰ MOVSISYAN, M.; DELBEKE, E. I. P.; BERTON, J. K. E. T.; BATTILOCCHIO C.; LEY, S. V.; STEVENS, C. V. Taming hazardous chemistry by continuous flow technology. **Chemical Society Reviews**, v. 45, p. 4892-4928, 2016.
- ¹⁹¹ PLUTSCHACK, M. B.; PIEBER, B.; GILMORE, K.; SEEBERGER, P. H. The Hitchhiker's guide to flow chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, p. 11796-11893, 2017.
- ¹⁹² VOGEL, A. I. **Practical organic chemistry**, 5 ed., Longman Scientific and Technical: New York, 1989.

-
- ¹⁹³ GÖßNITZER, E.; PUNKENHOFER, A. Novel high energy intermediate analogues with triazasterol-related structures as inhibitors of the Ergosterol biosynthesis V [1]. Synthesis of hexahydro-5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrimido-[4,3- α]isoquinolines and 1-alkyl analogues representing new 8,13,15-triazasteroids. **Monatshefte für Chemie**, v. 134, p. 1271-1282, 2003.
- ¹⁹⁴ LAANE, C.; BOEREN, S.; VOS, K.; VEEGER, C. Rules for optimization of biocatalysis in organic solvents. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 30, p. 81-87, 1987.
- ¹⁹⁵ KITAMOTO, Y.; KURUMA, Y.; SUZUKI, K.; HATTORI, T. Effect of solvent polarity in enantioselectivity in *Candida antarctica* lipase B catalyzed kinetic resolution of primary and secondary alcohols. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, p. 521-527, 2015.
- ¹⁹⁶ TODLER, P.; PLEISS, J. Modeling structure and flexibility of *Candida antarctica* lipase B in organic solvents. **BMC Structural Biology**, v. 8, n. 9, 2008.
- ¹⁹⁷ KLIBANOV, A. M. Improving enzymes by using them in organic solvents. **Nature**, v. 409, p. 241-246, 2001.
- ¹⁹⁸ ZAKS, A.; KLIBANOV, A. M. The effect of water on enzyme action in organic media. **Journal of Biological Chemistry**, v. 263, p. 8017-8021, 1988.
- ¹⁹⁹ FITZPATRICK, P.A.; KLIBANOV, A.M. How can the solvent affect enzyme enantioselectivity? **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, p. 3166-3171, 1991.
- ²⁰⁰ RODRÍGUEZ, B. H.; CÓRDOVA, J.; BARZANA, E.; TORRES, E. F. Effects of organic solvents on activity and stability of lipases produced by thermotolerant fungi in solid-state fermentation. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 61, n. 3 e 4, p. 136-142, 2009.
- ²⁰¹ ATKINS, P. W.; PAULA, J. **Físico-química**, 9 ed., LTC: São Paulo, 2012.
- ²⁰² Ficha técnica da lipase CAL-B fornecida pela Novozymes®
- ²⁰³ STRAATHOF, A. J. J.; ADLERCREUTZ, P. **Applied biocatalysis**. 2. ed. British: Harwood Academic Publishers, 2005.
- ²⁰⁴ OVERBEEKE, P. L. A.; OTTOSSON, J.; HULT, K.; JONGEJAN, J. A.; DUINE, J. A. The temperature dependence of enzymatic kinetic resolutions reveals the relative contribution of enthalpy and entropy to enzymatic enantioselectivity. **Biocatalysis and Biotransformation**, v. 17, p. 61-79, 1999.
- ²⁰⁵ JOSÉ, C.; AUSTIC, G. B.; BONETTO, R. D.; BURTON, R. M.; BRIAND, L. E. Investigation of the stability of Novozym® 435 in the production of biodiesel. **Catalysis Today**, v. 213, p. 73-80, 2013.

-
- ²⁰⁶ SIM, J. H.; KHOR, G. K.; KAMARUDDIN, A. H.; BHATIA, S. Thermodynamic studies on activity and stability of immobilized *Thermomyces lanuginosus* in producing fatty acid methyl ester (FAME). **International Journal of Scientific and Research Publications**, v. 3, n. 4, 2013.
- ²⁰⁷ SILVA, J. E. S.; JESUS, P. C. Evaluation of the catalytic activity of lipases immobilized on chrysotile for esterification. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 75, p. 157-162, 2003.
- ²⁰⁸ COLLINS, S. E.; LASSALLE, V.; FERREIRA, M. J. FTIR-ATR characterization of free *Rhizomucor meihei* lipase (RML), lipozyme RM IM and chitosan-immobilized RML. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 72, p. 220-228, 2011.
- ²⁰⁹ ZHANG, J.; WU, J.; YANG, L. The kinetic study on lipase-catalyzed asymmetric alcoholysis of α -cyano-benzyl acetate in organic media. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 31, p. 67-72, 2004.
- ²¹⁰ XIONG, J.; WU, J.; XU, G.; YANG, L. Kinetic study of lipase catalyzed asymmetric transesterification of mandelonitrile in solvent-free system. **Chemical Engineering Journal**, v. 138, p. 258-263, 2008.
- ²¹¹ ZHANG, Z. J.; PAN, J.; LIU, J. F.; XU, J. H.; HE, Y. C.; LIU, Y. Y. Significant enhancement of (*R*)-mandelic acid production by relieving substrate inhibition of recombinant nitrilase in toluene-water biphasic system. **Journal of Biotechnology**, v. 152, p. 24-29, 2011.
- ²¹² CSAJÁGI, C.; SZATZKER, G.; TÖKE, E. R.; ÜRGE, L.; DARVAS, F.; POPPE, L. Enantiomer selective acylation of racemic alcohols by lipases in continuous-flow bioreactors. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 19, p. 237-246, 2008.
- ²¹³ SAKULSOMBAT, M.; VONGVILAI, P.; RAMSTRÖM, O. *In situ* evaluation of lipase performances through dynamic asymmetric cyanohydrin resolution. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 9, p. 1112-1117, 2012.
- ²¹⁴ CORSON, B. B.; DODGE, R. A.; HARRIS, S. A.; YEAW, J. S. Mandelic acid. **Organic Synthesis**, v. 6, p. 58, 1926.
- ²¹⁵ ROSS, J.; EFFENBERGER, F. Hydroxynitrile lyase catalyzed enantioselective HCN addition to *O*-protected α -hydroxyaldehydes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 10, n. 14, p. 2817-2828, 1999.
- ²¹⁶ TANAKA, K.; MORI, A.; INOUE, S. The cyclic dipeptide cyclo[(*S*)-phenylalanyl-(*S*)-histidyl] as a catalyst for asymmetric addition of hydrogen cyanide to aldehydes. **Journal Organic Chemistry**, v. 55, p. 181-185, 1990.

-
- ²¹⁷ ZEYNIZADEH, B.; BEHYAR, T. Fast and eficiente method for reduction of carbonyl compounds with NaBH₄/wet SiO₂ under solvent free condition. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, p. 1200-1209, 2005.
- ²¹⁸ PARRY, R. J.; MHASKAR, S. V.; LIN, M. T.; WALKER, A. E.; MAFOTI, R. Investigations of the biosynthesis of the phytotoxin coronatine. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 72, n. 1, p. 86-99, 1994.
- ²¹⁹ NYSTROM, R. F. Reduction of organic compounds by mixed hydrides. I. Nitriles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 77, n. 9, p. 2544-2545, 1955.
- ²²⁰ GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M. **Protective groups in organic synthesis**. John Wiley & Sons: New York, 2009.
- ²²¹ LABES, R.; CALDERÓN, D. V.; BATTILOCCHIO, C.; MATEOS, C.; CUMMING, G. R.; FRUTOS, O.; RINCÓN, J. A.; LEY, S. V. Rapid continuous ruthenium-catalysed transfer hydrogenation of aromatic nitriles to primary amines. **Synlett**, v. 28, p. 2855-2858, 2017.
- ²²² NAGAKI, A.; KENMOKU, A.; MORIWAKI, Y.; HAYASHI, A.; YOSHIDA, J. I. Cross-coupling in a flow microreactor: space integration of lithiation and Murahashi coupling. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, p. 7543-7547, 2010.
- ²²³ BLOIS, M. S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. **Nature**, v. 181, p. 1199-1200, 1958.
- ²²⁴ AMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L.; **Purification of Laboratory Chemicals**, 5 ed., Elsevier Science: USA, 2006.
- ²²⁵ NORTH, M.; PUJOL, M. O.; WILLIAMSON, C. Investigation of Lewis acid versus Lewis base catalysis in asymmetric cyanohydrin synthesis. **Chemistry A European Journal**, v. 16, p. 11367-11375, 2010.
- ²²⁶ SZELECZKY, Z.; BAGI, P.; PÁLOVICS, E.; FOGASSY, E. The effect of SDE on the separation of diastereomeric salts. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 25, n. 15, p. 1095-1099, 2014.
- ²²⁷ ZHOU, Y.; WU, S.; LI, Z. Cascade biocatalysis for sustainable asymmetric synthesis: from biobased L-phenylalanine to high-value chiral chemicals. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, n. 38, p. 11647-11650, 2016.
- ²²⁸ PROUSIS, K. C.; MARKOPOULOS, J.; MCKEE, V.; MARKOPOULOU, O. I. An efficient synthetic approach towards fully functionalized tetronic acids: the use of 1, 3-dioxolane-2, 4-diones as novel protected-activated synthons of α -hydroxy acids. **Tetrahedron**, v. 71, p. 8637-8648, 2015.
- ²²⁹ WIRTH, T.; FRAGALE, G. Asymmetric addition reactions with optimized selenium electrophiles. **Chemistry – A European Journal**, v. 3, n. 11, 1894-1902, 1997.

-
- ²³⁰ LIN, Z. C.; CHEN, C. Asymmetric synthesis of a new salen type-titanium complex as the catalyst for asymmetric trimethylsilylcyanation of aldehydes. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 57, p. 726-737, 2010.
- ²³¹ BLOCKA, E.; BOSIAK, M. J.; WELNIAK, M.; LUDWICZAK, A.; WOJTCZAK, A. Enantioselective cyanosilylation of aldehydes catalyzed by novel camphor derived Schiff bases-titanium(IV) complexes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 25, n. 6-7, p. 554-562, 2014.
- ²³² SAKAI, Y.; MITOTE, J.; MATSUMOTO, K.; KATSUKI, T. Room-temperature synthesis of enantioenriched non-protected cyanohydrins using vanadium(salalen) catalyst. **Chemical Communications**, v. 46, n. 31, p. 5787-5789, 2010.
- ²³³ SAKTHIVEL, S.; PUNNIYAMURTHY, T. Chiral linear polymers bonded alternatively with salen and 1,4-dialkoxybenzene: synthesis and application for Ti-catalyzed asymmetric TMSCN addition to aldehydes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, n. 23, p. 2834-2840, 2010.
- ²³⁴ ZHENG, Z.; ZI, Y.; LI, Z.; ZOU, X. A simple separation method for (S)-hydroxynitrile lyase from cassava and its application in asymmetric cyanohydrination. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 24, n. 8, p. 434-439, 2013.
- ²³⁵ HAMASHIMA, Y.; SAWADA, D.; NOGAMI, H.; KANAI, M.; SHIBASKI, M. Highly enantioselective cyanosilylation of aldehydes catalyzed by a Lewis acid–Lewis base bifunctional catalyst. **Tetrahedron**, v. 57, n. 5, p. 805-814, 2001.
- ²³⁶ LIN, G.; HAN, S.; LI, Z. Enzymatic synthesis of (*R*)-cyanohydrins by three (*R*)-oxynitrilase sources in micro-aqueous organic medium. **Tetrahedron**, v. 55, n. 12, p. 3531-3540, 1999.
- ²³⁷ CHEN, C. S.; FUJIMOTO, Y.; GIRDAUKAS, G.; SIH, C. J. Quantitative analysis of biochemical kinetic resolutions of enantiomers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, n. 25, p. 7294-7299, 1982.

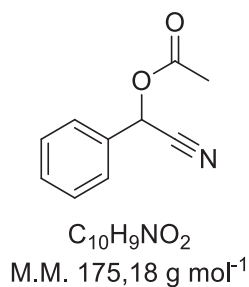
MATERIAL SUPPLEMENTAR

SUMÁRIO

Figura S1. Espectro de massas do composto 40	147
Figura S2. Espectro no infravermelho do composto 40	147
Figura S3. Espectro de RMN de ^1H do composto 40 (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	148
Figura S4. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 40 (50 MHz, CDCl_3)	148
Figura S5. Espectro no infravermelho do composto 40a	149
Figura S6. Espectro de RMN de ^1H do composto 40a (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	150
Figura S7. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 40a (50 MHz, CDCl_3)	150
Figura S8. Espectro de massas do composto 41	151
Figura S9. Espectro no infravermelho do composto 41	151
Figura S10. Espectro de RMN de ^1H do composto 41 (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	152
Figura S11. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 41 (50 MHz, CDCl_3)	152
Figura S12. Espectro de massas do composto 42	153
Figura S13. Espectro no infravermelho do composto 42	153
Figura S14. Espectro de RMN de ^1H do composto 42 (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	154
Figura S15. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 42 (50 MHz, CDCl_3)	154
Figura S16. Espectro de massas do composto 43	155
Figura S17. Espectro no infravermelho do composto 43	155
Figura S18. Espectro de RMN de ^1H do composto 43 (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	156
Figura S19. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 43 (50 MHz, CDCl_3)	156
Figura S20. Espectro de massas do composto 44	157
Figura S21. Espectro no infravermelho do composto 44	157
Figura S22. Espectro de RMN de ^1H do composto 44 (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	158
Figura S23. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 44 (50 MHz, CDCl_3)	158
Figura S24. Espectro de massas do composto 45	159
Figura S25. Espectro no infravermelho do composto 45	159
Figura S26. Espectro de RMN de ^1H do composto 45 (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	160
Figura S27. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 45 (50 MHz, CDCl_3)	160
Figura S28. Espectro de massas do composto 46	161
Figura S29. Espectro no infravermelho do composto 46	161
Figura S30. Espectro de RMN de ^1H do composto 46 (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	162
Figura S31. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 46 (50 MHz, CDCl_3)	162
Figura S32. Espectro de massas do composto 47	163
Figura S33. Espectro no infravermelho do composto 47	163
Figura S34. Espectro de RMN de ^1H do composto 47 (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	164
Figura S35. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 47 (50 MHz, CDCl_3)	164

Figura S36. Espectro no infravermelho do composto 48	165
Figura S37. Espectro de RMN de ^1H do composto 48 (200 MHz, MeOD, TMS)	166
Figura S38. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 48 (50 MHz, MeOD)	166
Figura S39. Espectro de massas do composto 49	167
Figura S40. Espectro no infravermelho do composto 49	167
Figura S41. Espectro de RMN de ^1H do composto 49 (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	168
Figura S42. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 49 (50 MHz, CDCl_3)	168
Figura S43. Espectro de massas do composto 50	169
Figura S44. Espectro no infravermelho do composto 50	169
Figura S45. Espectro de RMN de ^1H do composto 50 (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	170
Figura S46. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 50 (50 MHz, CDCl_3)	170
Figura S47. Espectro no infravermelho do composto 51	171
Figura S48. Espectro de RMN de ^1H do composto 51 (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	172
Figura S49. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 51 (50 MHz, CDCl_3)	172
Figura S50. Espectro no infravermelho do composto 52	173
Figura S51. Espectro de RMN de ^1H do composto 52 (200 MHz, D_2O , TMSP)	174
Figura S52. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 52 (50 MHz, D_2O , TMSP)	174
Figura S53. Espectro de RMN de ^1H do composto 53 (400 MHz, CDCl_3 , TMS)	175
Figura S54. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 53 (100 MHz, MeOD)	175
Figura S55. Espectro de massas do composto 57	176
Figura S56. Espectro no infravermelho do composto 57	176
Figura S57. Espectro de RMN de ^1H do composto 57 (400 MHz, CDCl_3 , TMS)	177
Figura S58. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 57 (100 MHz, CDCl_3 , TMS)	177
Figura S59. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto 57 (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh)	178
Figura S60. Espectro de massas do composto 58	179
Figura S61. Espectro no infravermelho do composto 58	179
Figura S62. Espectro de RMN de ^1H do composto 58 (400 MHz, CDCl_3 , TMS)	180
Figura S63. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 58 (100 MHz, CDCl_3 , TMS)	180
Figura S64. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto 58 (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh)	181
Figura S65. Espectro de RMN de ^1H do composto 60 (200 MHz, CDCl_3 , TMS)	182
Figura S66. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 60 (50 MHz, CDCl_3)	182
Figura S67. Espectro de massas do composto 61	183
Figura S68. Espectro no infravermelho do composto 65	184
Figura S69. Espectro de RMN de ^1H do composto 65 (400 MHz, CDCl_3 , TMS)	185
Figura S70. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 65 (100 MHz, CDCl_3 , TMS)	185

Figura S71. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto 65 (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh).....	186
Figura S72. Espectro no infravermelho do composto 66	187
Figura S73. Espectro de RMN de ^1H do composto 66 (400 MHz, CDCl_3 , TMS)	188
Figura S74. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 66 (100 MHz, CDCl_3 , TMS).....	188
Figura S75. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto 66 (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh).....	189
Figura S76. Espectro no infravermelho do composto 67	190
Figura S77. Espectro de RMN de ^1H do composto 67 (400 MHz, CDCl_3 , TMS)	191
Figura S78. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 67 (100 MHz, CDCl_3 , TMS).....	191
Figura S79. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto 67 (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh).....	192
Figura S80. Espectro no infravermelho do composto 69	193
Figura S81. Espectro de RMN de ^1H do composto 69 (400 MHz, CDCl_3 , TMS)	194
Figura S82. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 69 (100 MHz, CDCl_3 , TMS).....	194
Figura S83. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto 69 (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh).....	195
Figura S84. Espectro no infravermelho do composto 70	196
Figura S85. Espectro de RMN de ^1H do composto 70 (400 MHz, CDCl_3 , TMS)	197
Figura S86. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 70 (100 MHz, CDCl_3 , TMS).....	197
Figura S87. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto 70 (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh).....	198
Figura S88. Espectro no infravermelho do composto 71	199
Figura S89. Espectro de RMN de ^1H do composto 71 (400 MHz, CDCl_3 , TMS)	200
Figura S90. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 71 (100 MHz, CDCl_3 , TMS).....	200
Figura S91. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto 71 (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh).....	201



Acetato de mandelonitrila (**40**)

Rendimento: 62%. Óleo amarelo.

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 175 (M^+ , 16%), 133 (76%), 115 (74%), 105 (35%), 89 (30%), 77 (21%), 63 (16%), 51 (19%), 43 (100%). **RMN de 1H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 2,17 (s, 3H); 6,41 (s, 1H); 7,42-7,54 (m, 5H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 20,4; 62,9; 116,1; 127,9; 129,2; 130,4; 131,8; 168,9. **IV** (cm^{-1}): 3067, 3037, 2944, 1754, 1496, 1458, 1369, 1216, 1024, 756, 697.

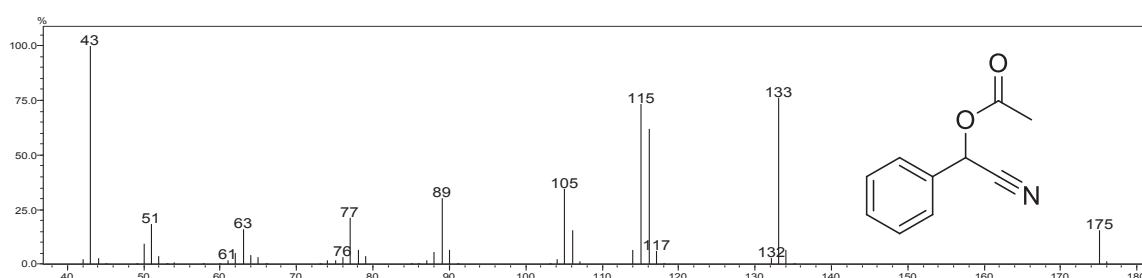


Figura S1. Espectro de massas do composto **40**

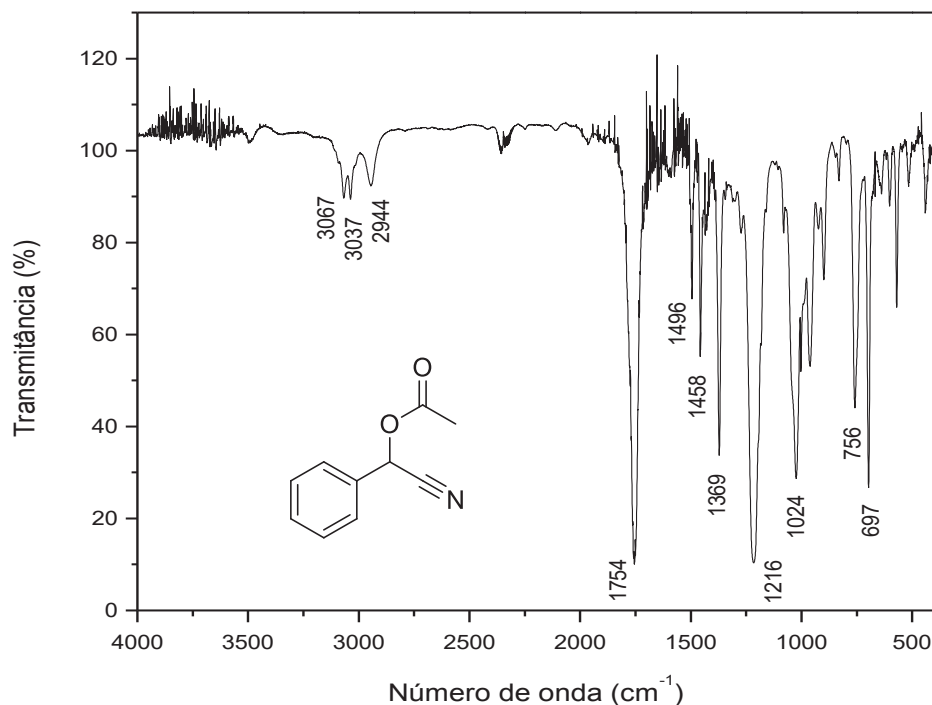


Figura S2. Espectro no infravermelho do composto **40**

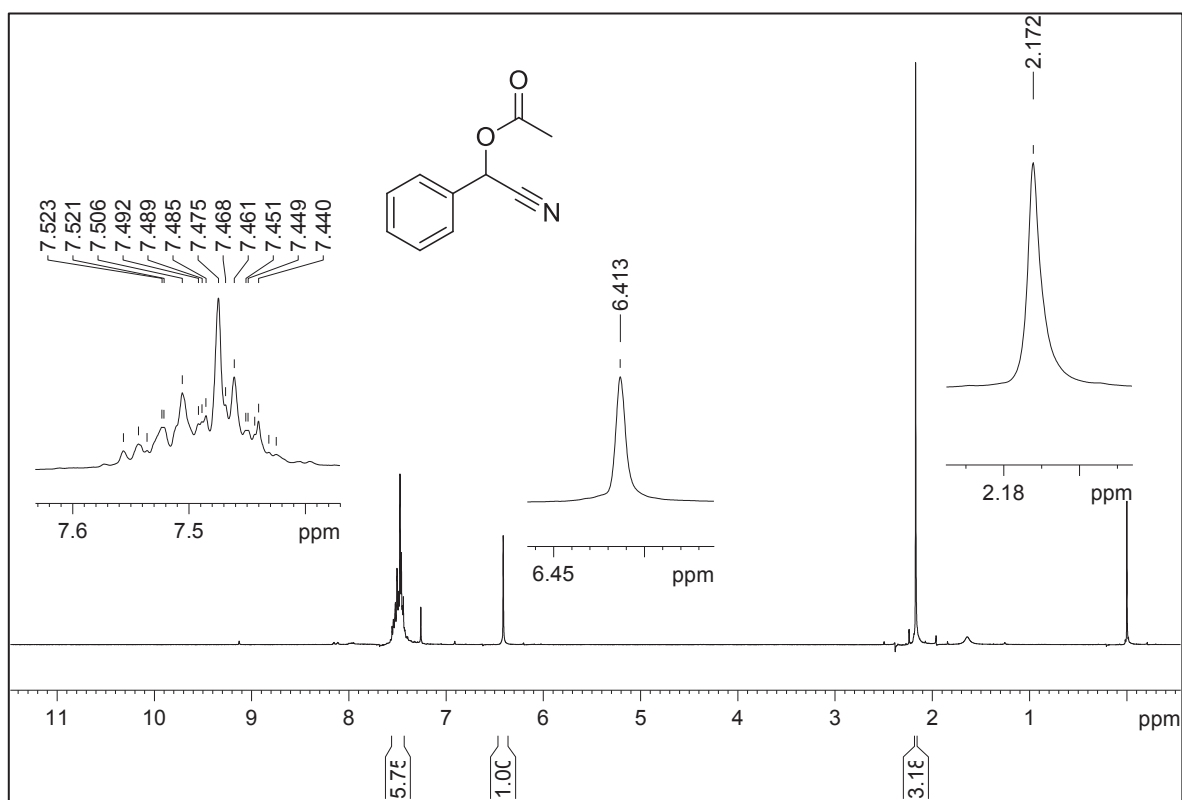


Figura S3. Espectro de RMN de ¹H do composto **40** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

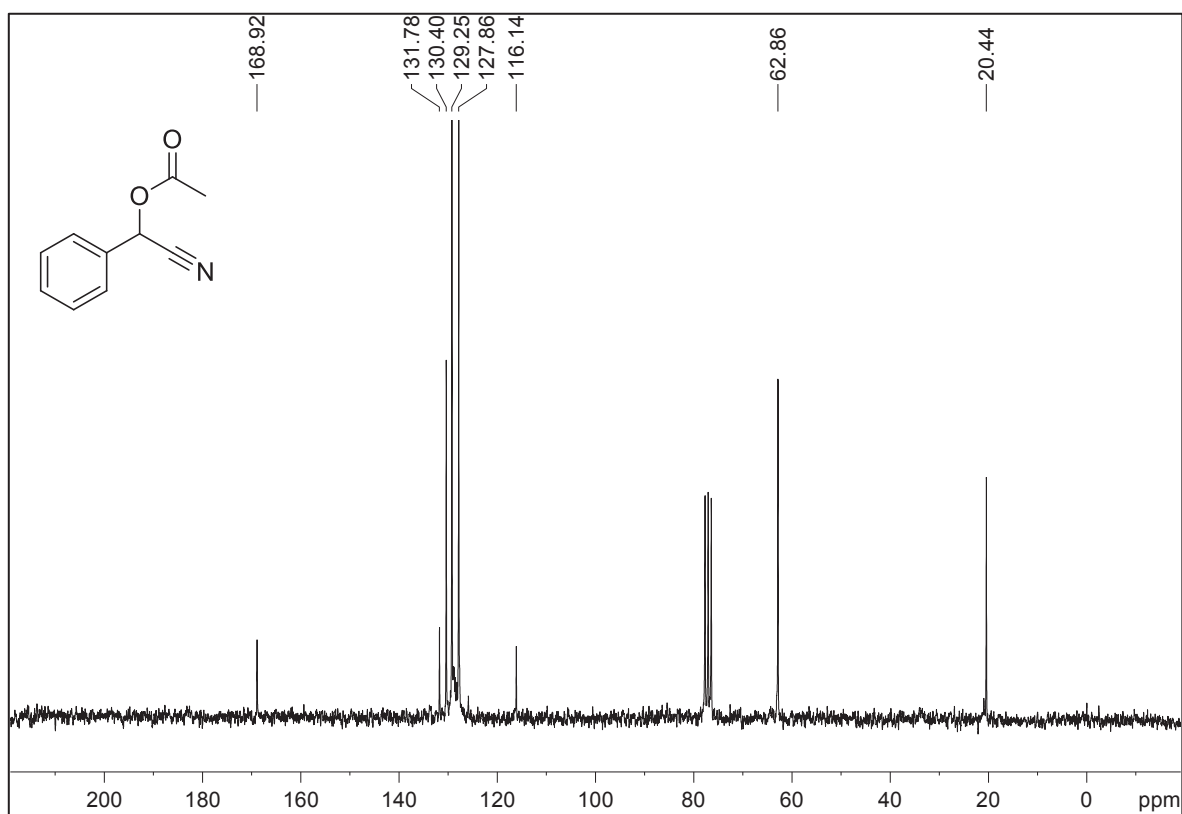
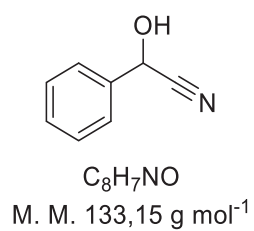


Figura S4. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **40** (50 MHz, CDCl₃)



Mandelonitrila (40a)

Rendimento: 87%. Óleo amarelo.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 5,55 (s, 1H); 7,42-7,57 (m, 5H). **RMN de ¹³C** (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 63,5; 118,9; 126,7; 129,2; 129,8; 135,2. **IV** (cm⁻¹): 3409, 3067, 3035, 2899, 2252, 1696, 1496, 1453, 1193, 1084, 1039, 1026, 931, 696.

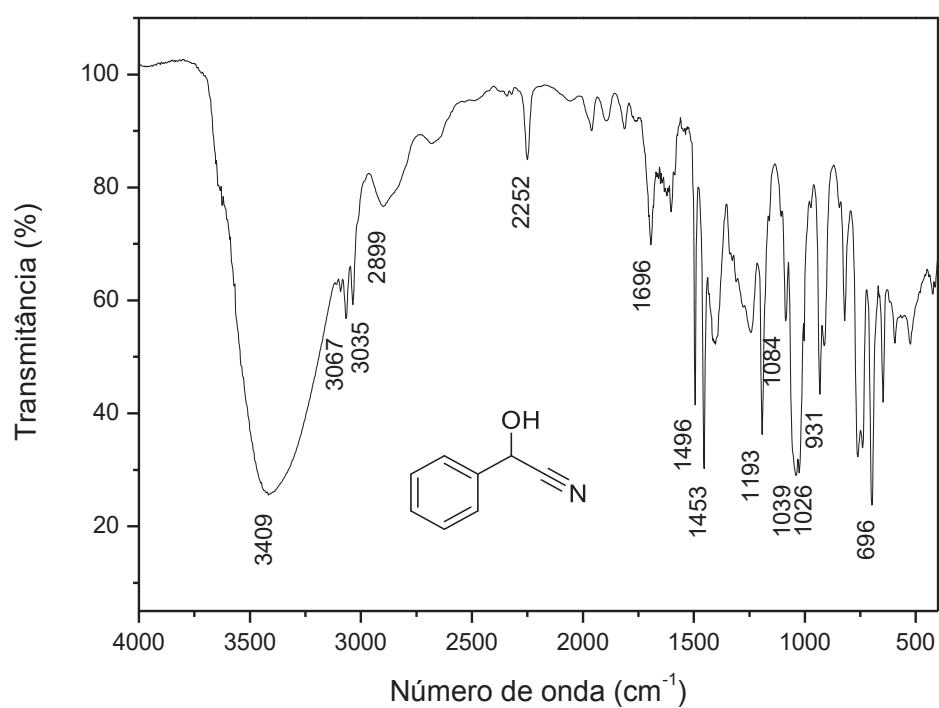


Figura S5. Espectro no infravermelho do composto **40a**

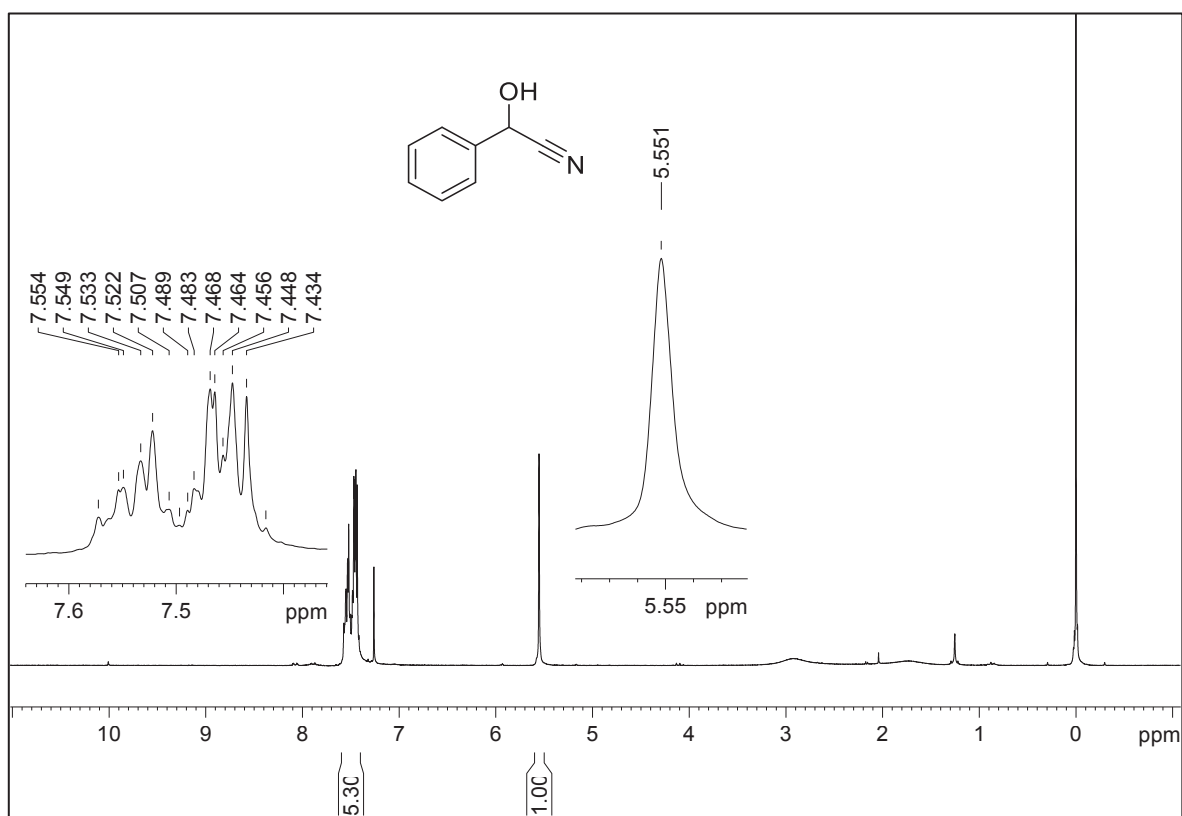


Figura S6. Espectro de RMN de ¹H do composto **40a** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

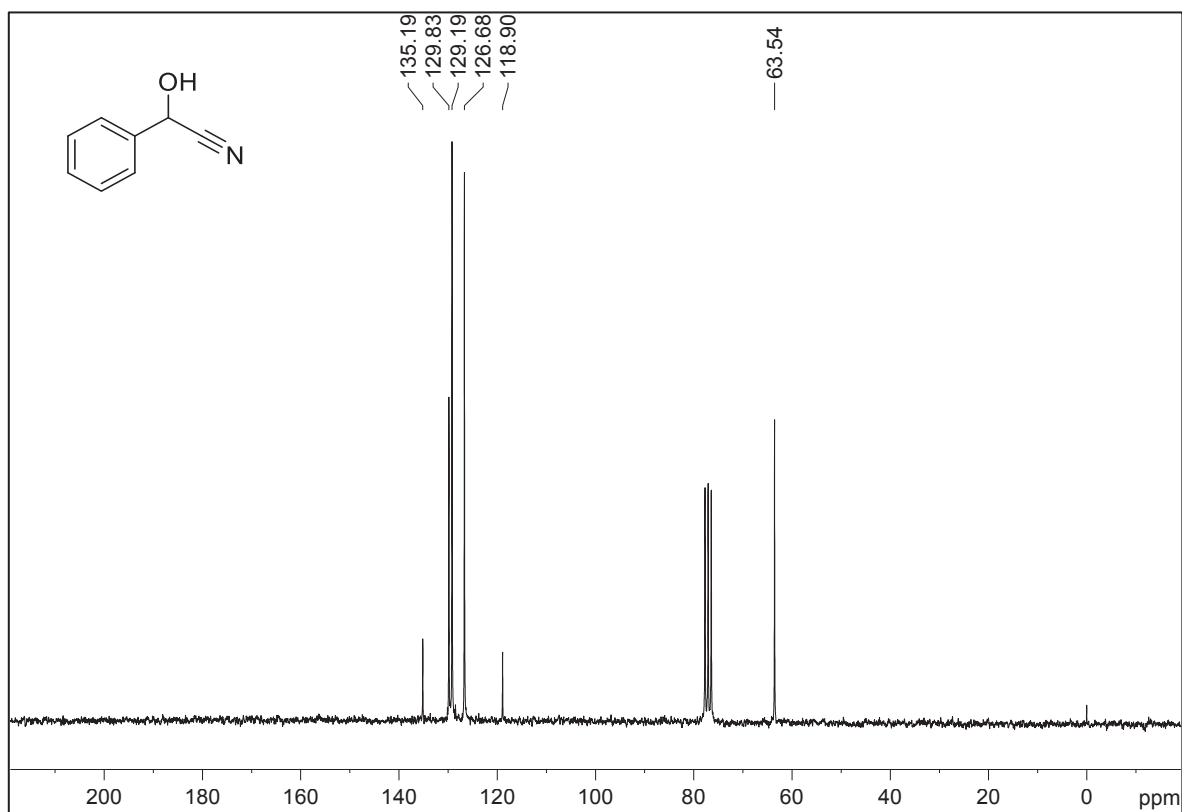
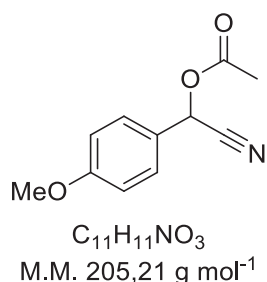


Figura S7. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **40a** (50 MHz, CDCl₃)



Acetato de ciano(4-metoxifenil)metila (**41**)

Rendimento: 35%. Sólido amarelo.

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 205 (M^+ , 30%), 163 (25%), 146 (100%), 135 (20%), 116 (23%), 103 (17%), 91 (23%), 76 (21%), 63 (9%), 50 (10%), 43 (32%). **RMN de 1H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 2,15 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 6,36 (s, 1H); 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 20,5; 55,4; 62,6; 114,6; 116,3; 123,9; 129,6; 161,1; 169,0. **IV** (cm^{-1}): 3006, 2960, 2938, 2840, 1752, 1611, 1514, 1467, 1371, 1258, 1211, 1175, 1026, 960, 829.

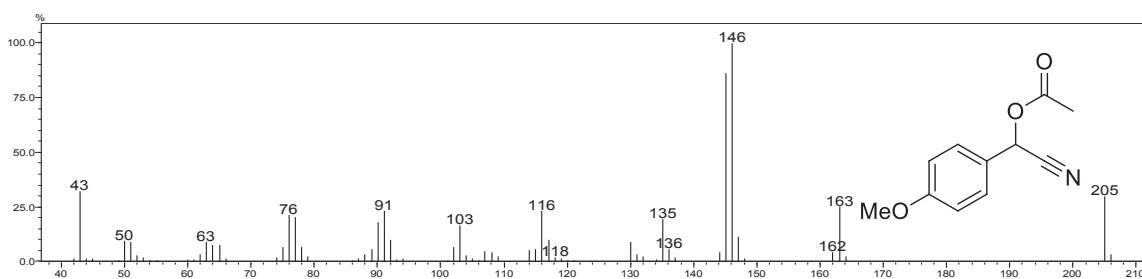


Figura S8. Espectro de massas do composto **41**

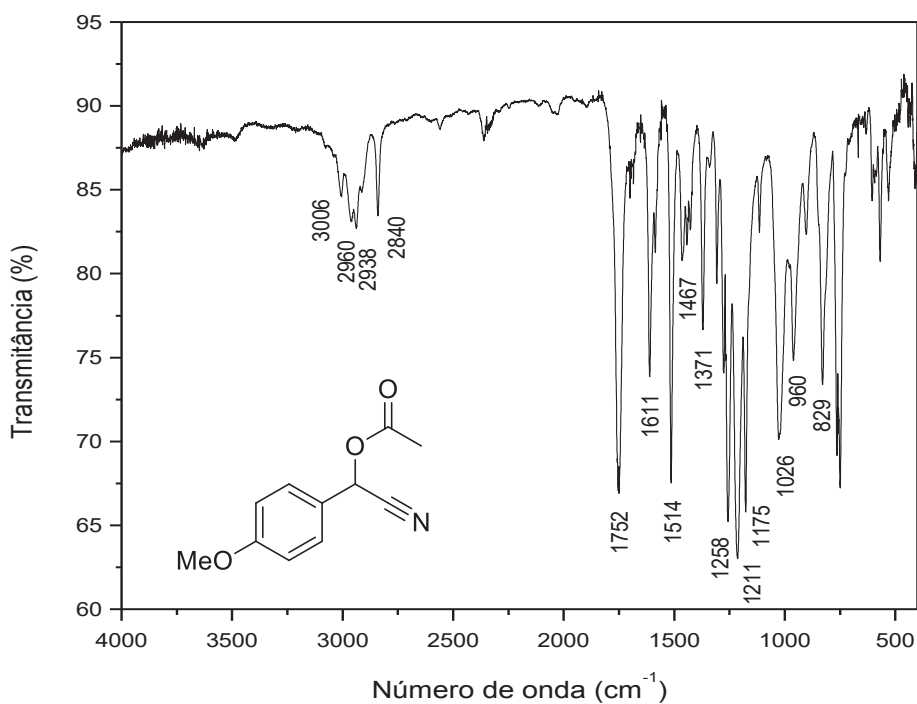


Figura S9. Espectro no infravermelho do composto **41**

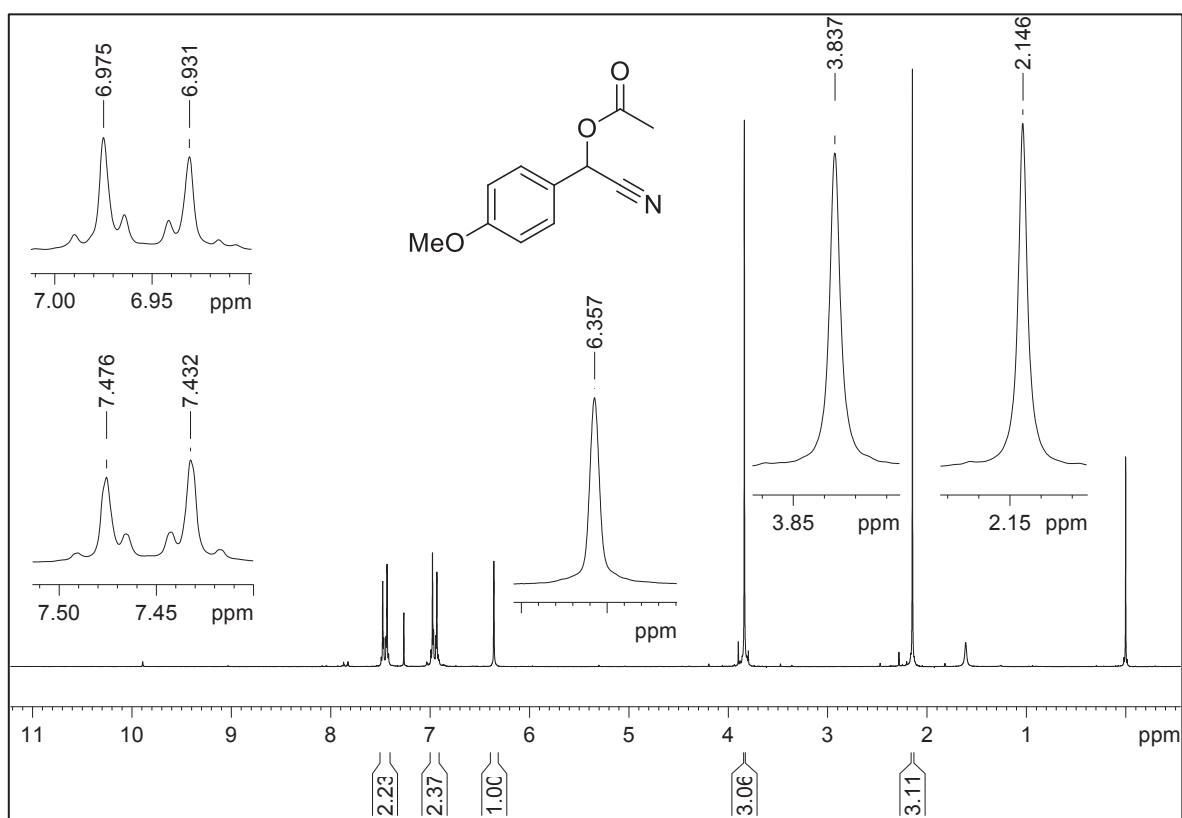


Figura S10. Espectro de RMN de ¹H do composto **41** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

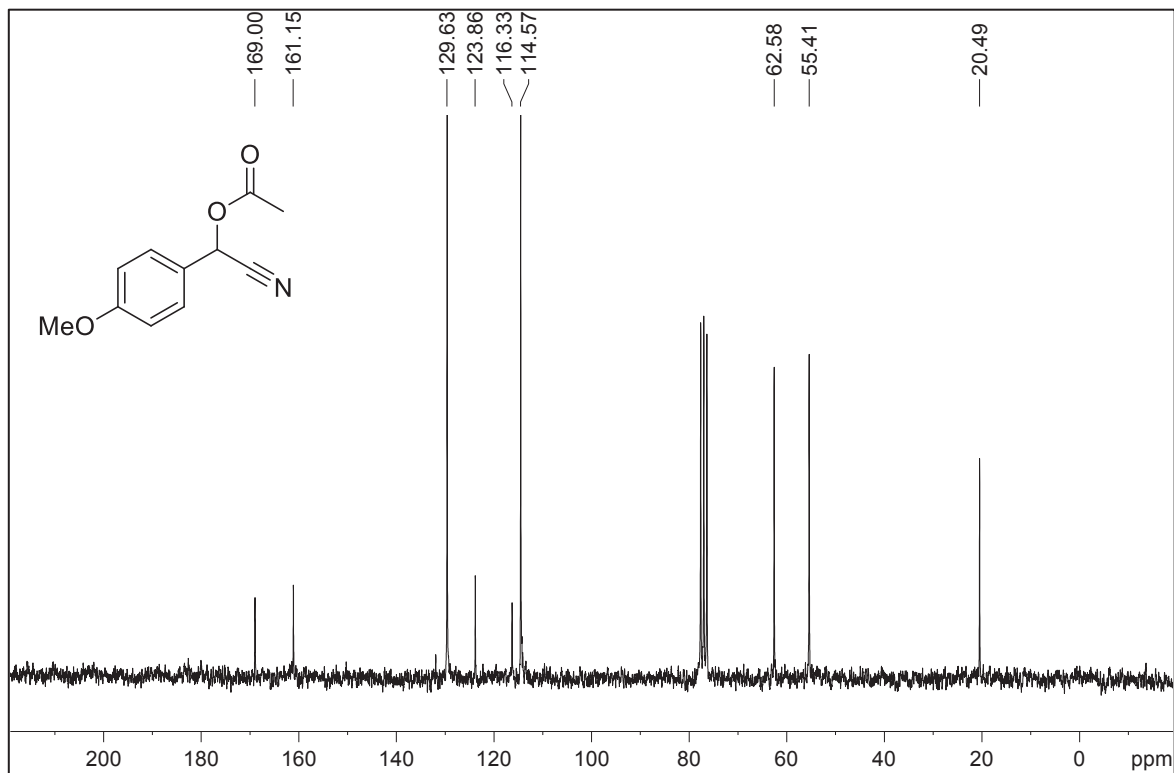
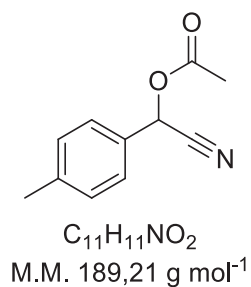


Figura S11. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **41** (50 MHz, CDCl₃)



Acetato de ciano(*p*-toluil)metila (**42**)

Rendimento: 63%. Óleo incolor.

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 189 (*M*⁺, 37%); 147 (85%); 129 (100%); 119 (36%); 103 (44%); 91 (27%); 77 (24%); 65 (17%); 51 (11%); 43 (48%). **RMN de ¹H** (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,16 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 6,37 (s, 1H); 7,25 (d; *J* = 8,2, 2H); 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H). **RMN de ¹³C** (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20,5; 21,3; 62,7; 116,2; 127,9; 128,9; 129,9; 140,7; 169,0. **IV** (cm⁻¹): 3032, 2926, 2862, 1754, 1613, 1515, 1372, 1214, 1020, 963, 812.

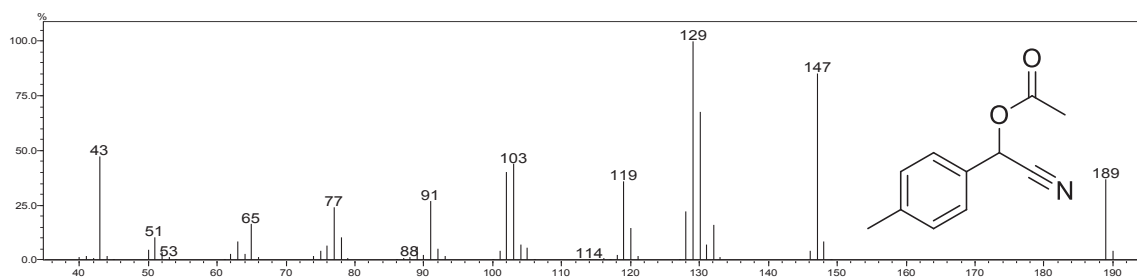


Figura S12. Espectro de massas do composto **42**

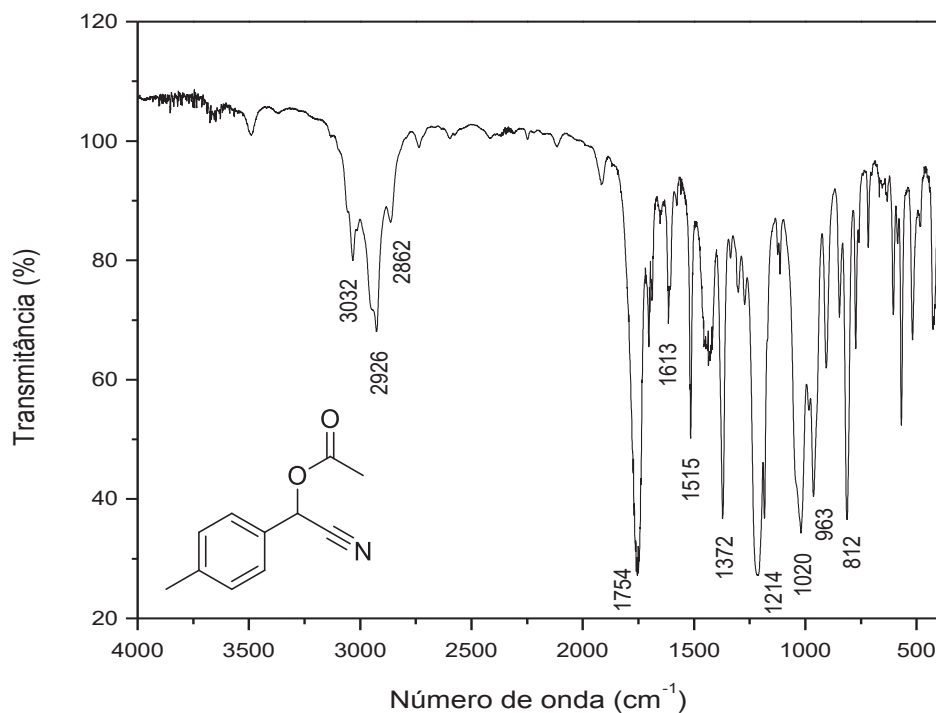


Figura S13. Espectro no infravermelho do composto **42**

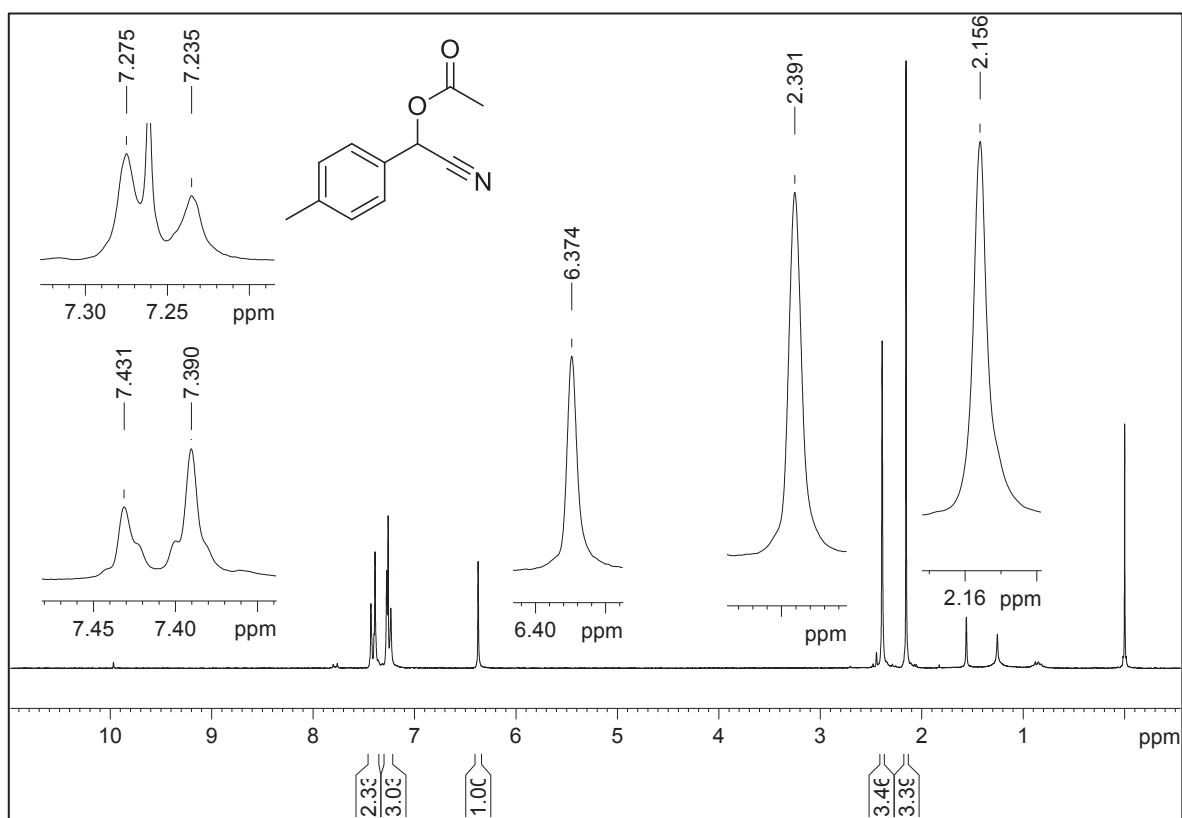


Figura S14. Espectro de RMN de ¹H do composto **42** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

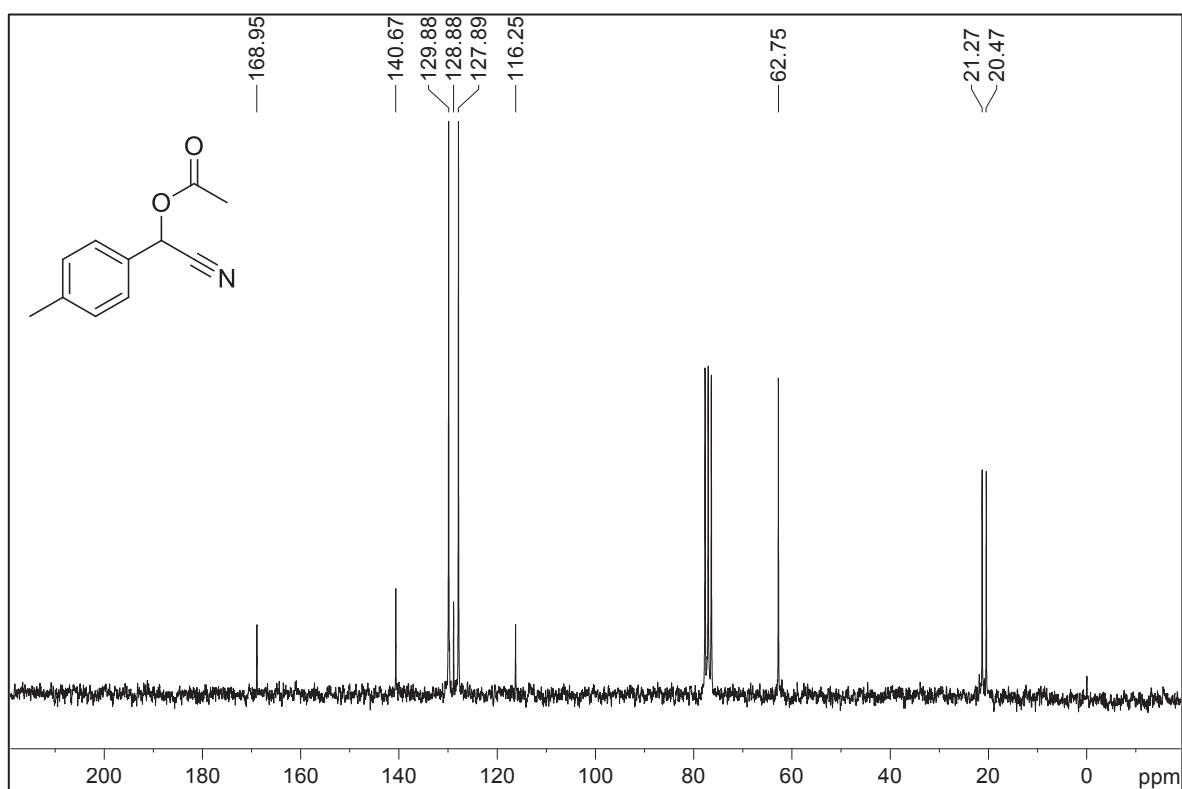
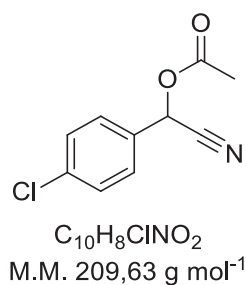


Figura S15. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **42** (50 MHz, CDCl₃)



Acetato de (4-clorofenil)(ciano)metila (**43**)

Rendimento: 30%. Sólido branco.

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 209 (M^{+} , 17%); 167 (50%); 149 (63%); 139 (24%); 132 (10%); 123 (17%); 114 (45%); 88 (9%); 75 (16%); 63 (8%); 50 (8%); 43 (100%). **RMN de 1H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 2,18 (s, 3H); 6,39 (s, 1H); 7,40-7,54 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 20,4; 62,1; 115,7; 129,2; 129,5; 130,3; 136,7; 168,8. **IV (cm^{-1})**: 3092, 3069, 2942, 1754, 1596, 1492, 1416, 1370, 1212, 1090, 1014, 964, 819.

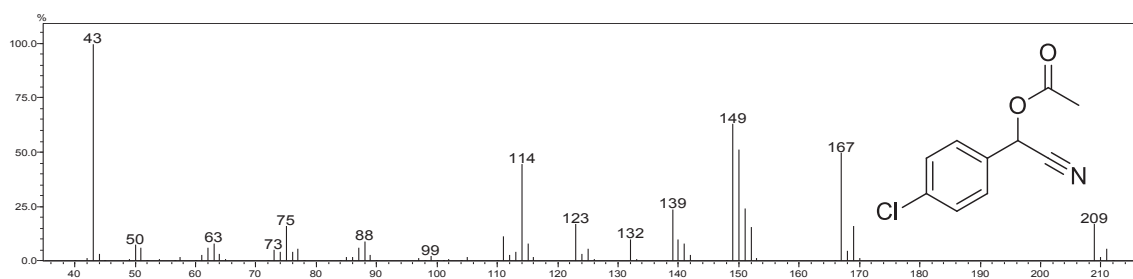


Figura S16. Espectro de massas do composto **43**

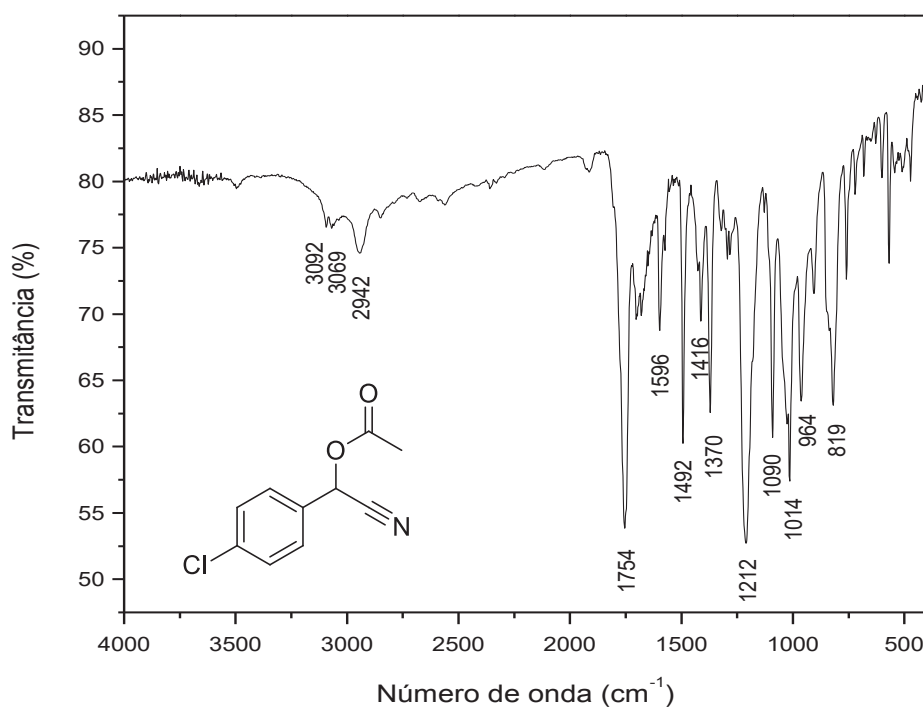


Figura S17. Espectro no infravermelho do composto **43**

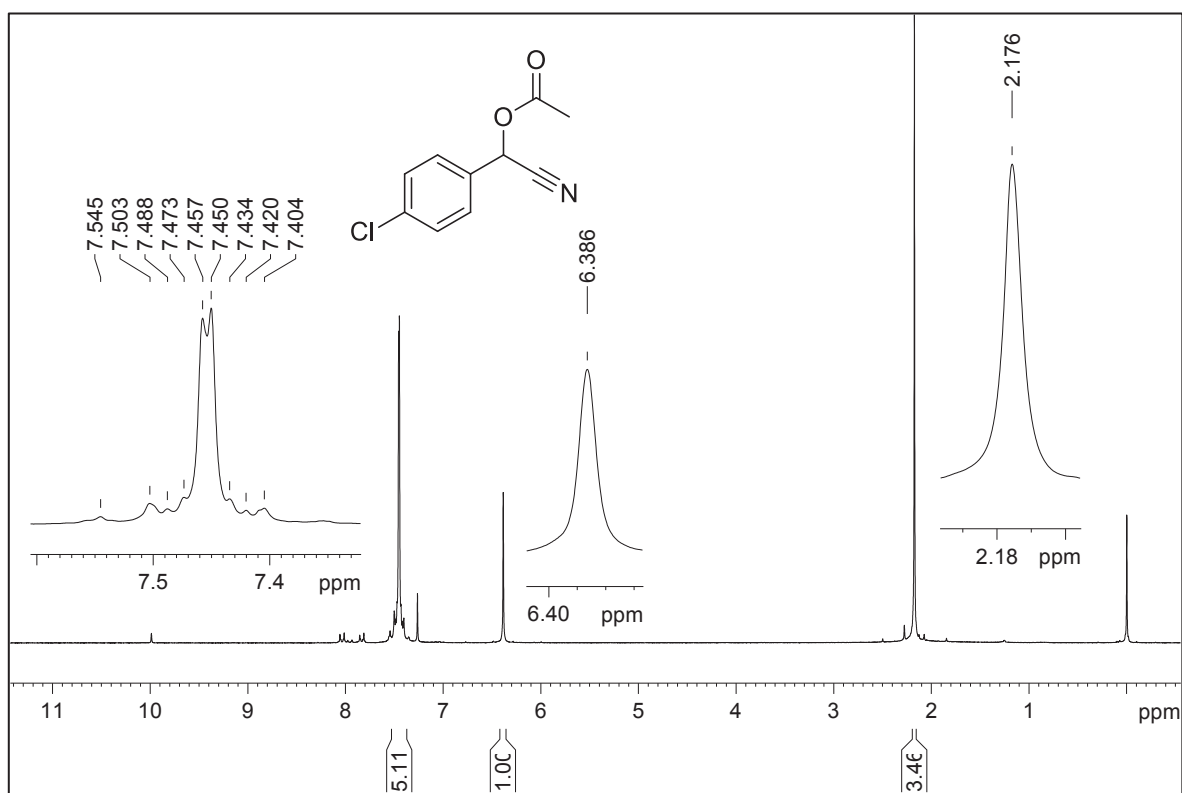


Figura S18. Espectro de RMN de ¹H do composto **43** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

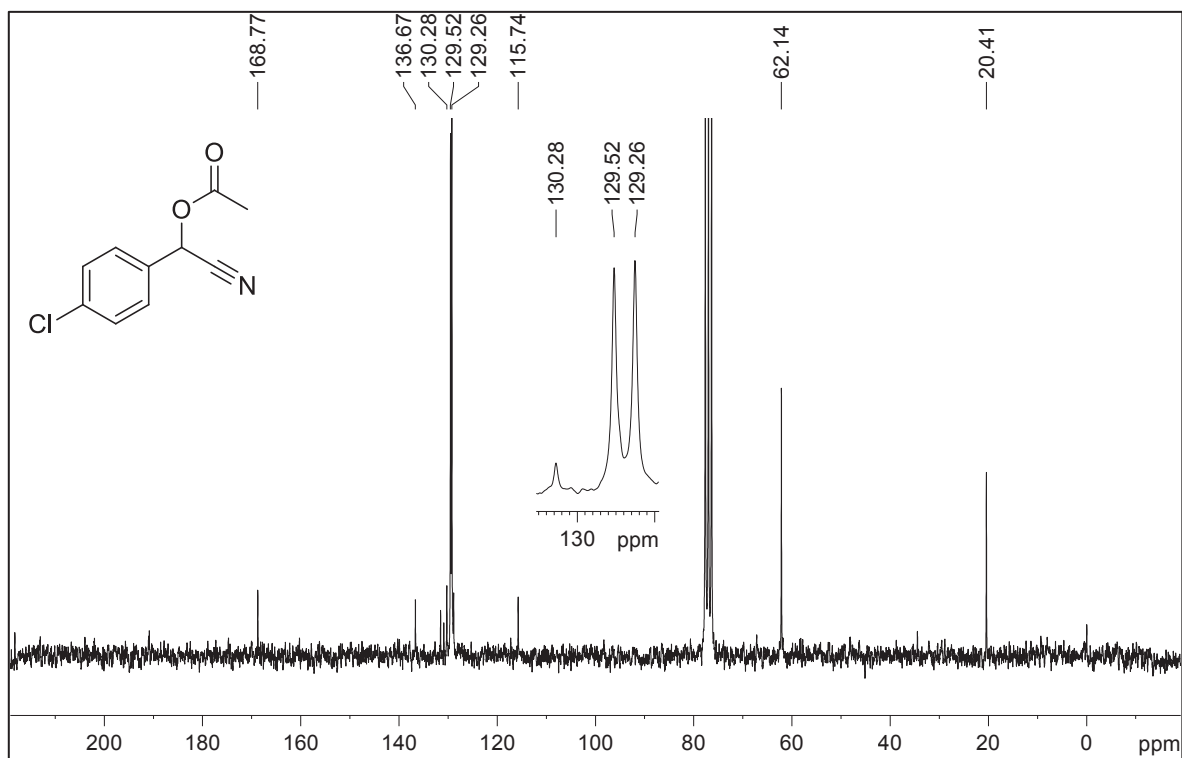
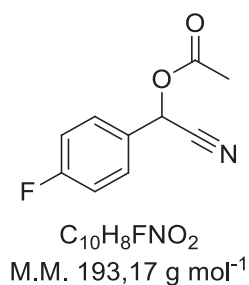


Figura S19. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **43** (50 MHz, CDCl₃)



Acetato de ciano(4-fluorofenil)metila (**44**)

Rendimento: 30%. Sólido cristalino.

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 193 (M^{++} , 12%); 151 (54%); 133 (100%); 123 (30%); 107 (35%); 95 (15%); 75 (12%); 57 (12%); 43 (94%). **RMN de 1H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 2,17 (s, 3H); 6,39 (s, 1H); 7,09-7,20 (m, 2H); 7,48-7,57 (m, 2H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 20,4; 62,2; 116,0; 116,4 (d, $J = 22,3$ Hz); 127,8 (d, $J = 3,0$ Hz); 130,1 (d, $J = 8,8$ Hz); 163,8 (d, $J = 250,1$ Hz); 168,8. **IV** (cm⁻¹): 3079, 2947, 1755, 1606, 1511, 1425, 1373, 1218, 1161, 1023, 963, 832.

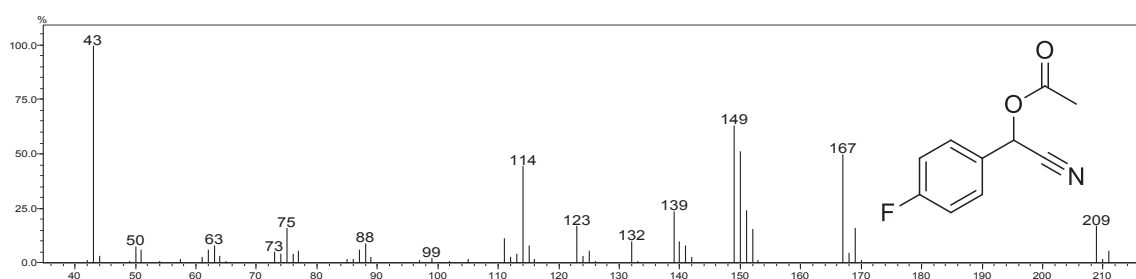


Figura S20. Espectro de massas do composto **44**

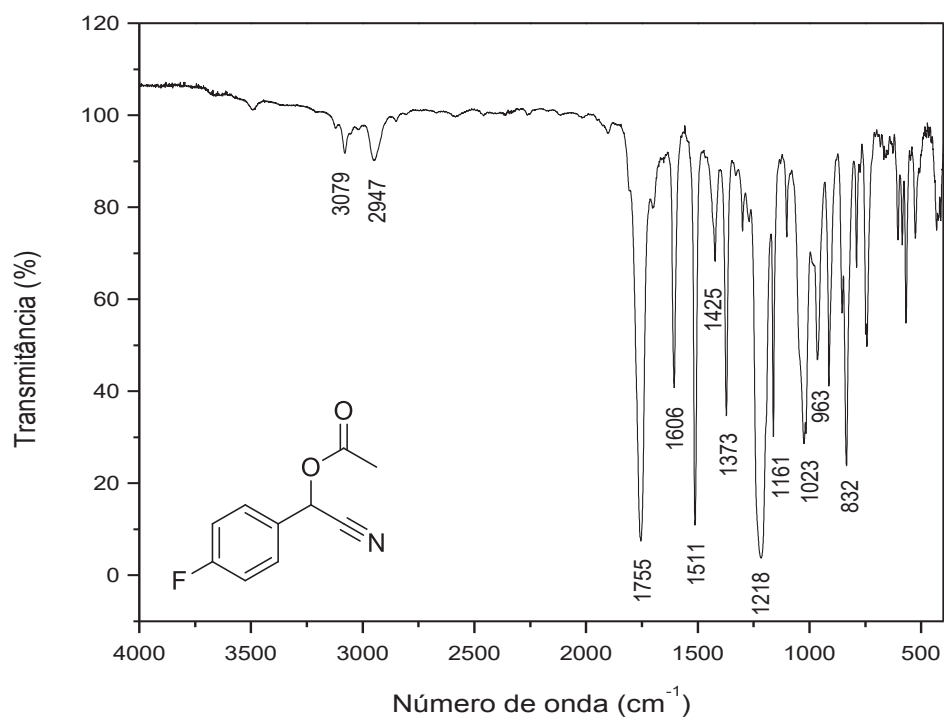


Figura S21. Espectro no infravermelho do composto **44**

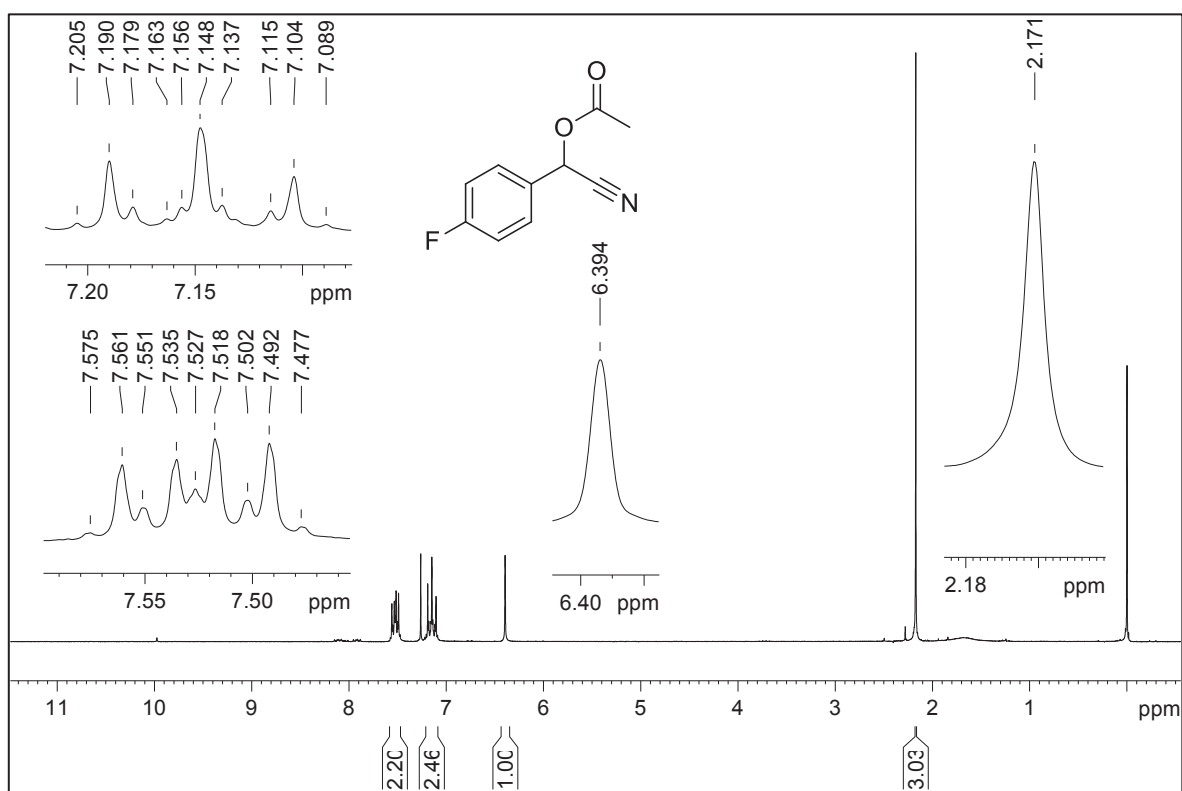


Figura S22. Espectro de RMN de ¹H do composto **44** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

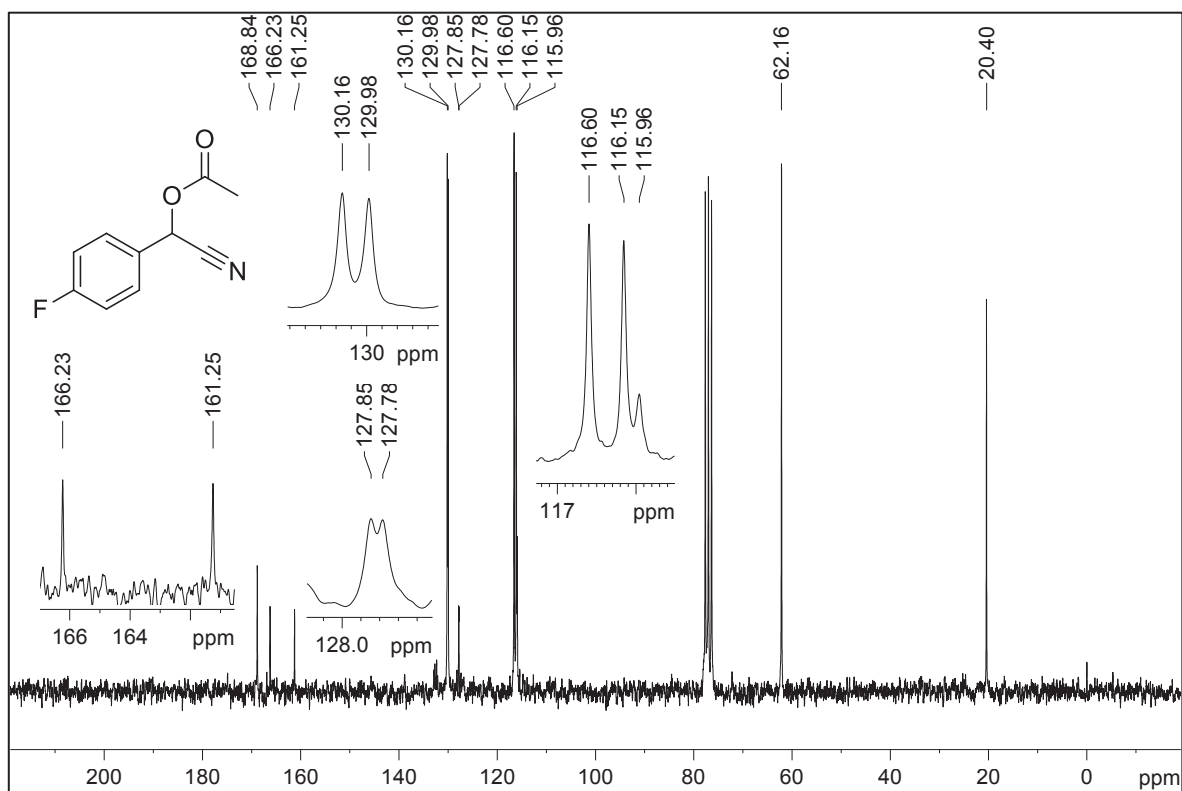
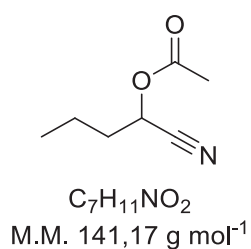


Figura S23. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **44** (50 MHz, CDCl₃)



Acetato de 1-cianobutila (**45**)

Rendimento: 49%. Óleo incolor.

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 112 (1%); 99 (9%); 87 (2%); 81 (6%); 71 (4%); 61 (4%); 57 (11%); 43 (100%). **RMN de ¹H** (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,45-1,63 (m, 2H); 1,84-1,95 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 5,33 (t, J = 6,7 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 13,3; 17,9; 20,3; 34,2; 60,9; 116,9; 169,2. **IV** (cm⁻¹): 2965, 2878, 1757, 1467, 1372, 1220, 1111, 1035.

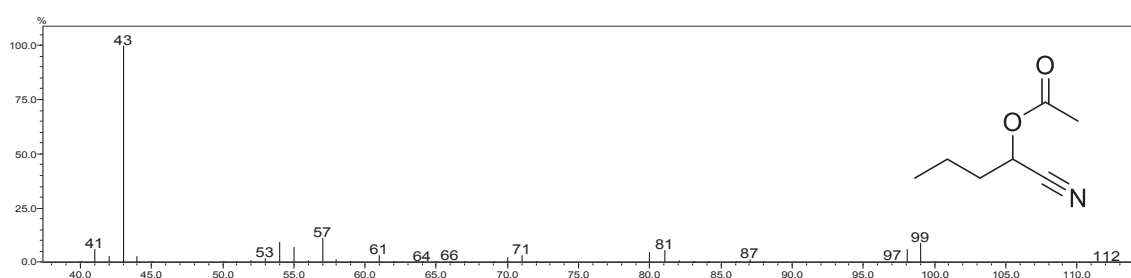


Figura S24. Espectro de massas do composto **45**

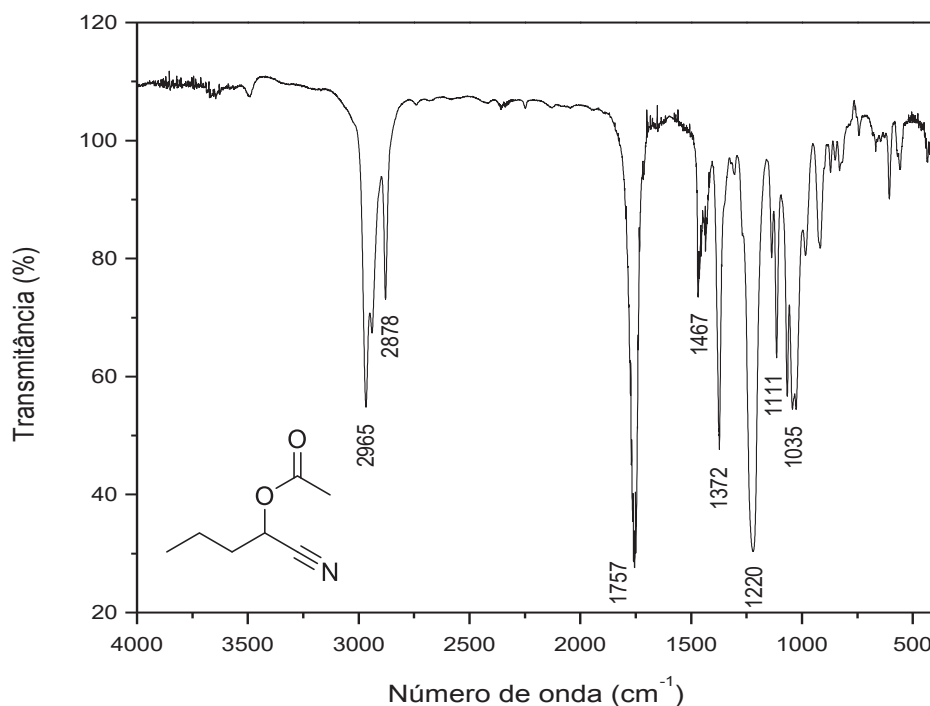


Figura S25. Espectro no infravermelho do composto **45**

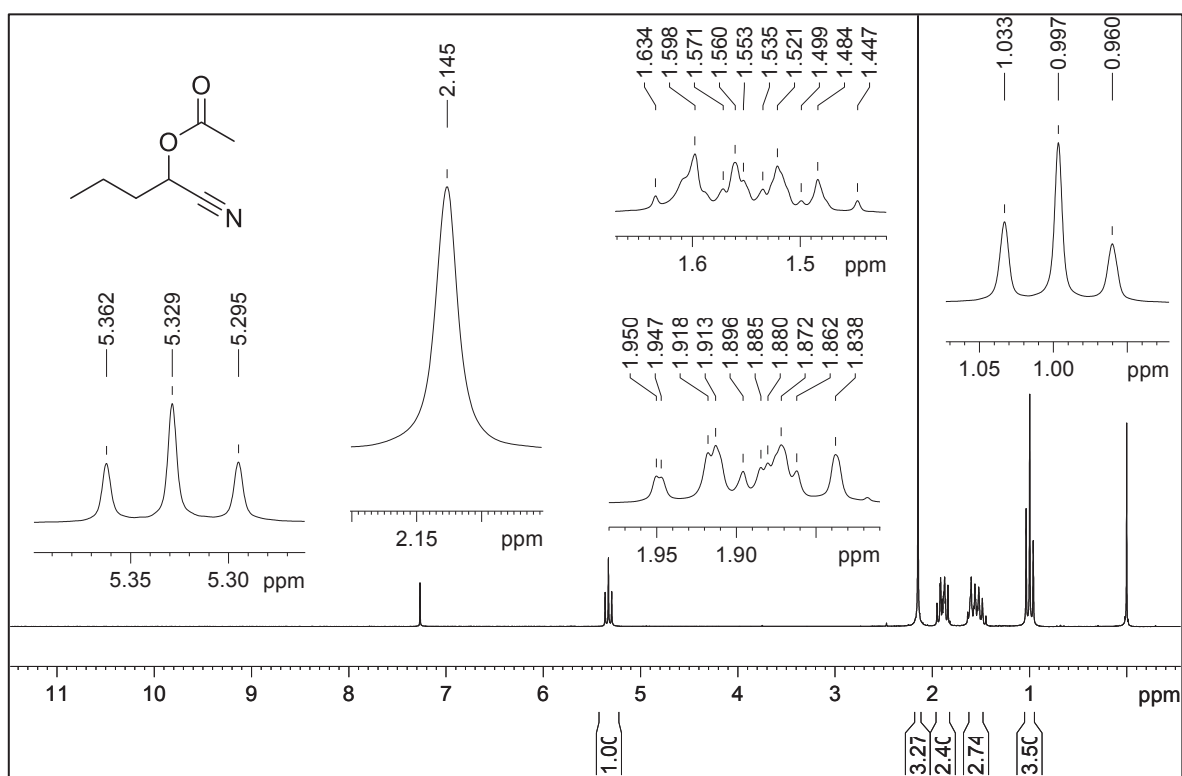


Figura S26. Espectro de RMN de ¹H do composto **45** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

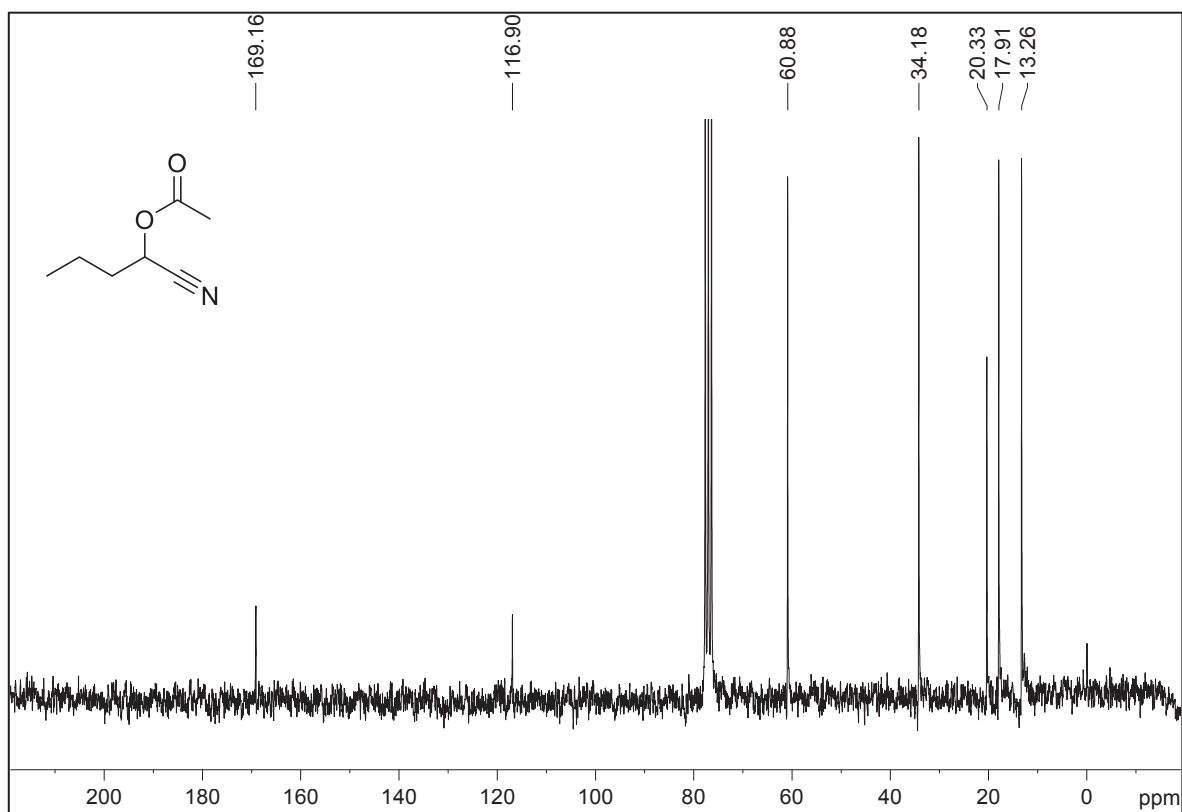
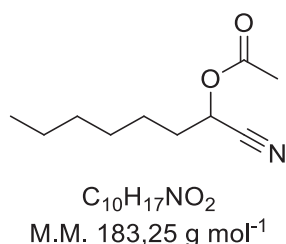


Figura S27. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **45** (50 MHz, CDCl₃)



Acetato de 1-cianoheptila (**46**)

Rendimento: 85%. Óleo incolor.

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 184 (*M*⁺, 1%); 154 (1%); 140 (2%); 122 (2%); 112 (7%); 95 (14%); 81 (23%); 70 (8%); 55 (27%); 43 (100%). **RMN de ¹H** (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 0,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,26-1,53 (m, 8H); 1,85-1,95 (m, 2H); 2,14 (s, 1H); 5,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 13,9; 20,4; 22,4; 24,4; 28,4; 31,4; 32,2; 61,1; 116,9; 169,2. **IV** (cm⁻¹): 2956, 2932, 2861, 1755, 1464, 1373, 1222, 1037.

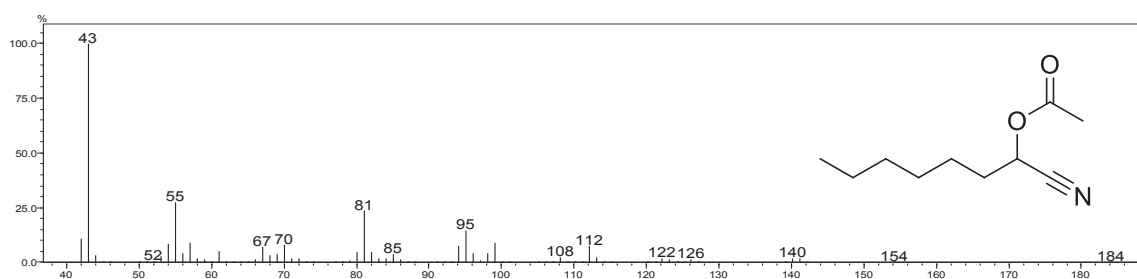


Figura S28. Espectro de massas do composto **46**

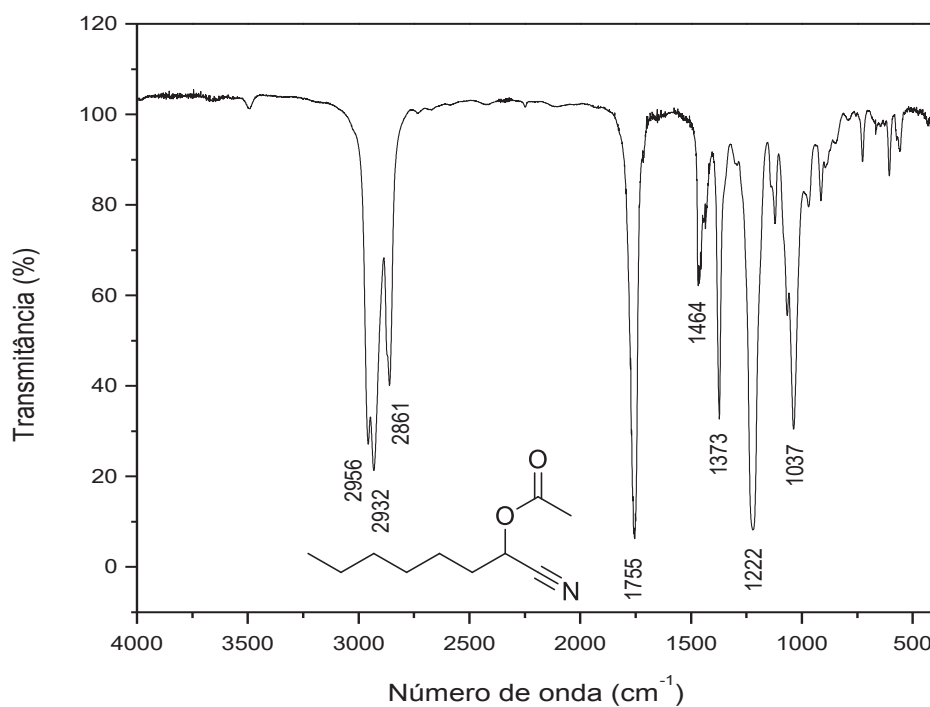


Figura S29. Espectro no infravermelho do composto **46**

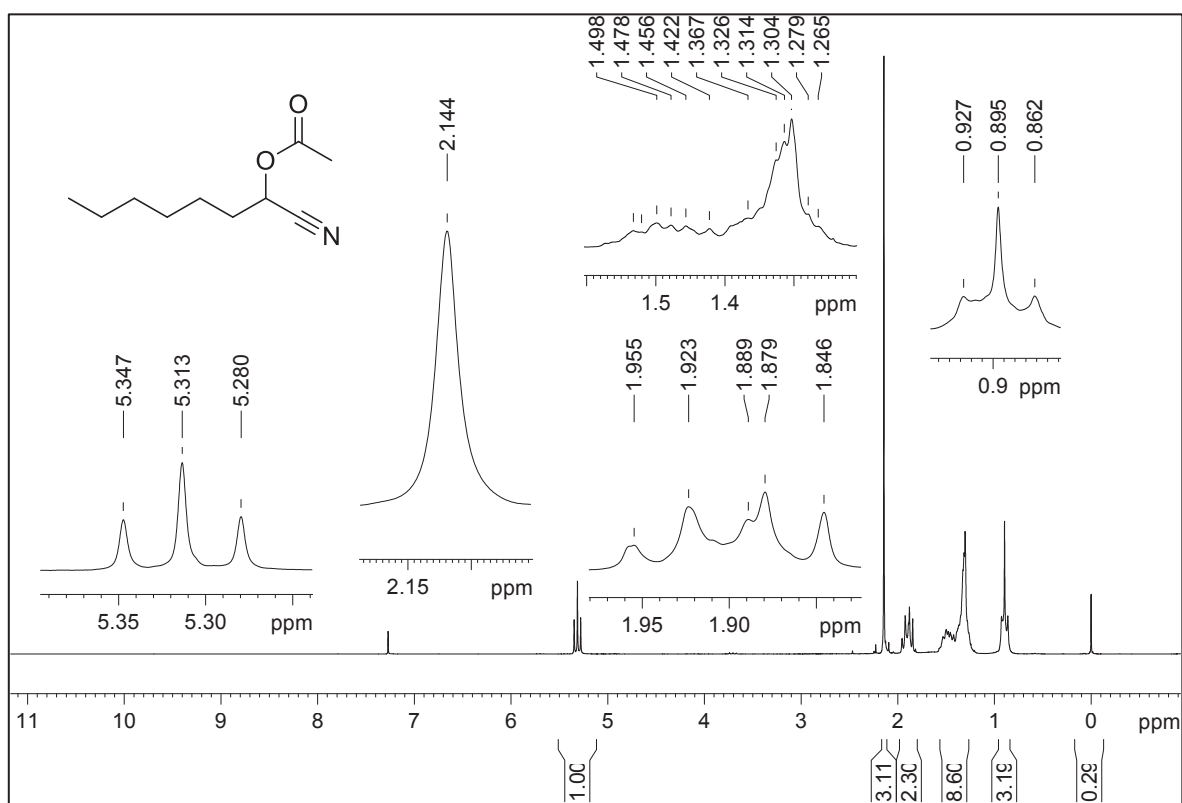


Figura S30. Espectro de RMN de ¹H do composto **46** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

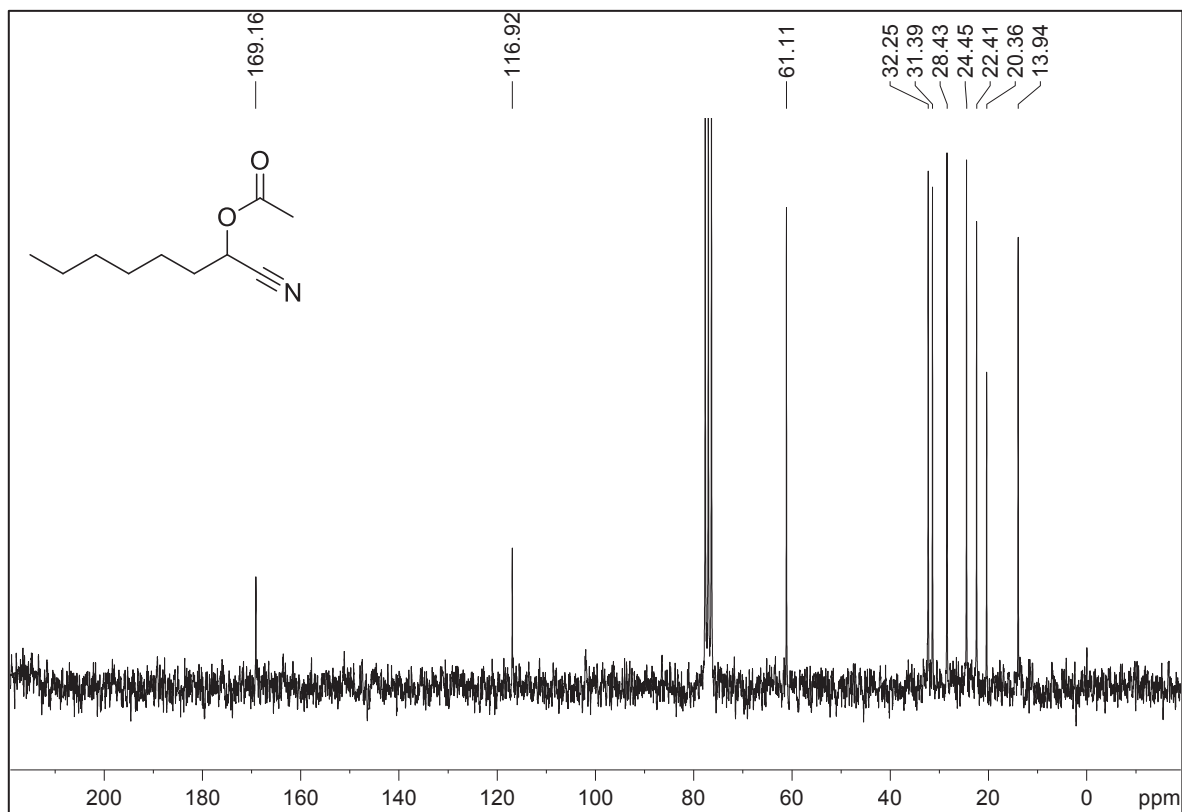
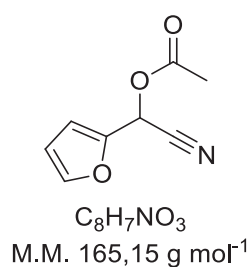


Figura S31. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **46** (50 MHz, CDCl₃)



Acetato de ciano(furan-2-il)metila (**47**)

Rendimento: 39%. Óleo vermelho.

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 166 (8%); 139 (28%); 124 (4%); 108 (4%); 97 (100%); 81 (10%); 69 (15%); 52 (18%); 43 (69%). **RMN de ¹H** (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,18 (s, 3H); 6,45 (dd, $J = 3,4; 1,9$ Hz, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,69 (dm, $J = 3,4$ Hz, 1H); 7,52 (dd, $J = 1,9; 0,8$ Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20,3; 55,7; 111,1; 112,5; 114,1; 144,1; 145,0; 168,7. **IV** (cm⁻¹): 3154, 3129, 2955, 2922, 2851, 1749, 1496, 1368, 1209, 1016, 753.

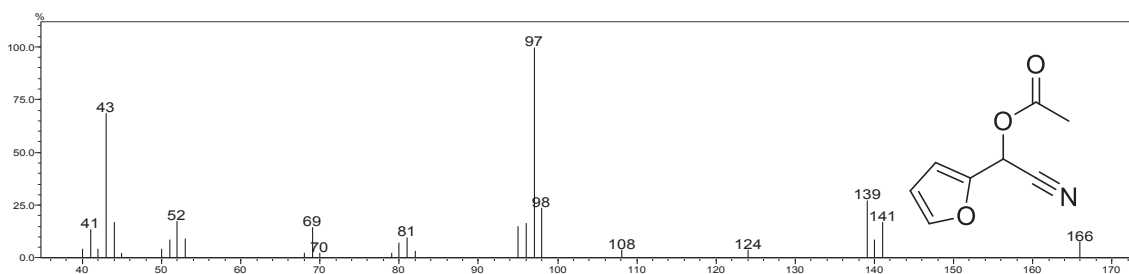


Figura S32. Espectro de massas do composto **47**

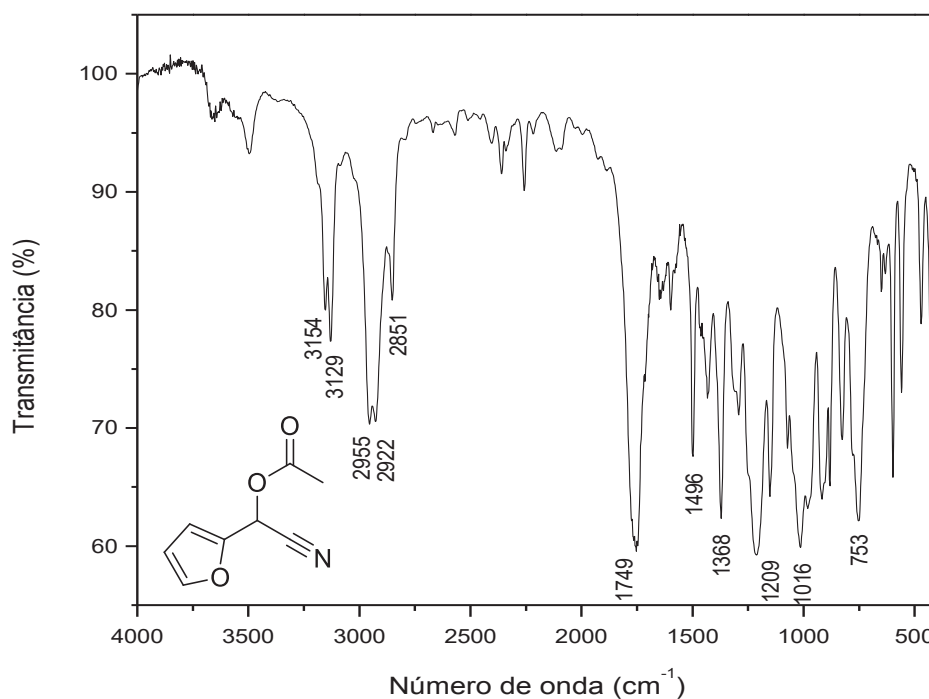


Figura S33. Espectro no infravermelho do composto **47**

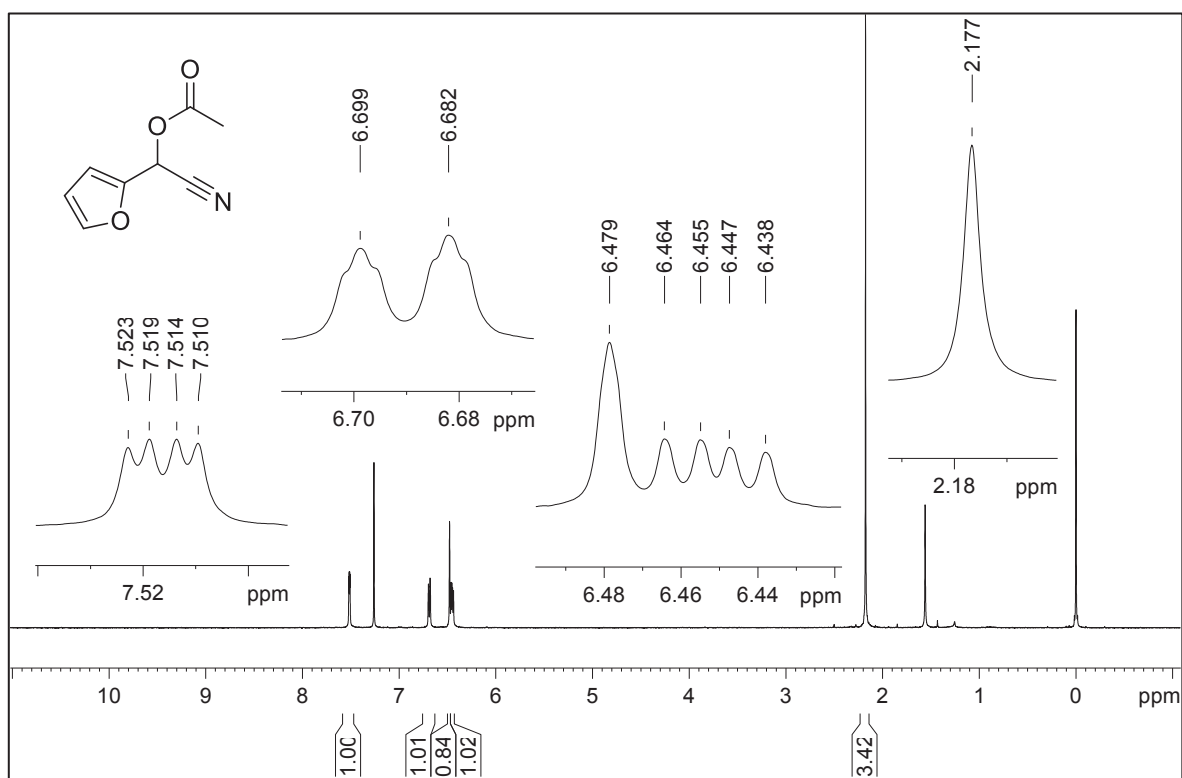


Figura S34. Espectro de RMN de ¹H do composto **47** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

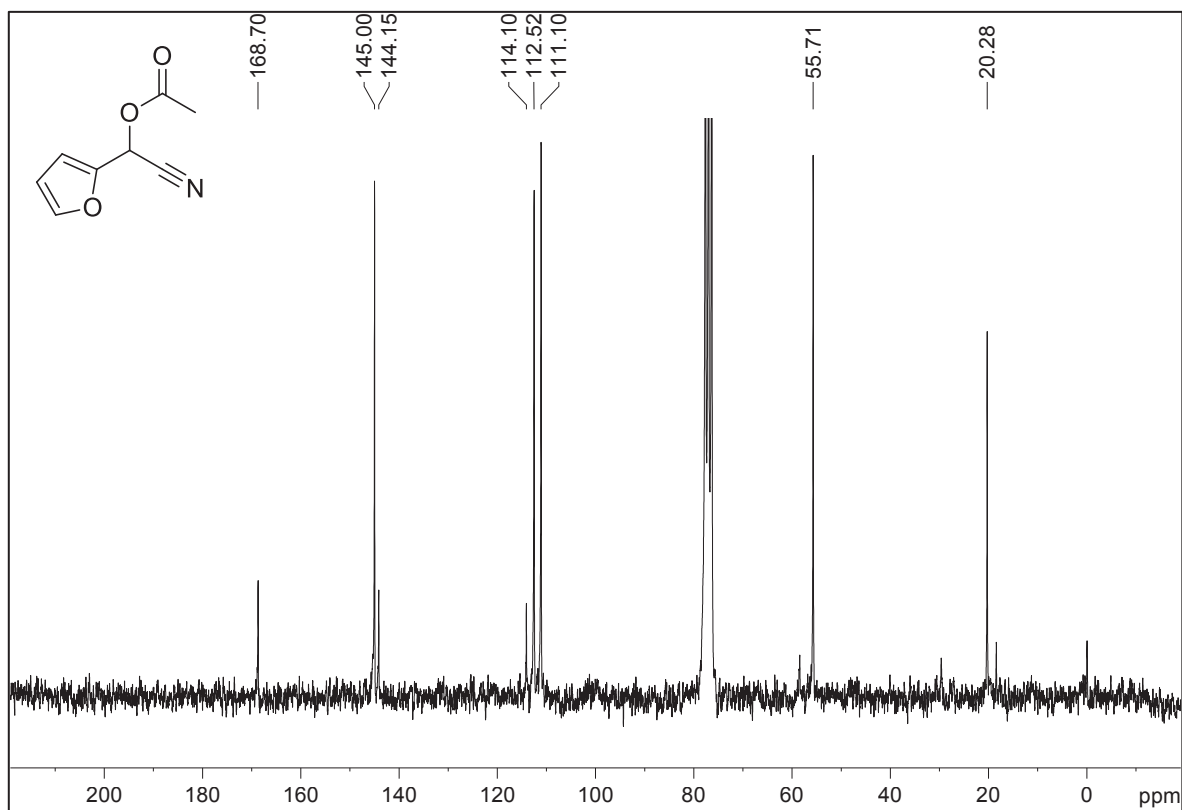
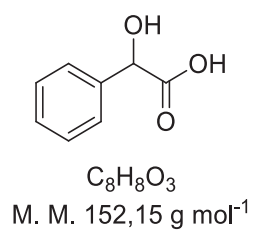


Figura S35. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **47** (50 MHz, CDCl₃)



Ácido mandélico (48)

Rendimento: 74%. Sólido branco.

RMN de ¹H (200 MHz, MeOD, TMS), δ (ppm): 5,14 (s, 1H); 7,30-7,48 (m, 5H). **RMN de ¹³C** (50 MHz, MeOD), δ (ppm): 72,8; 126,5; 127,8; 128,0; 139,4; 174,8. **IV** (cm⁻¹): 3400, 3029, 2967, 2716, 2628, 1717, 1452, 1299, 1190, 1059, 938, 888, 732, 696.

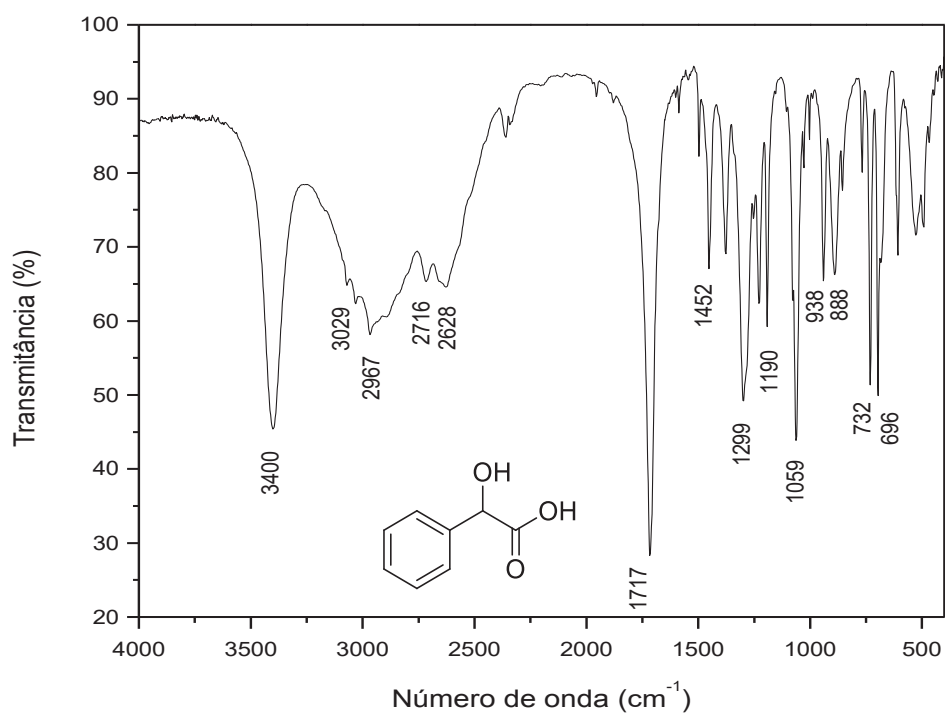


Figura S36. Espectro no infravermelho do composto 48

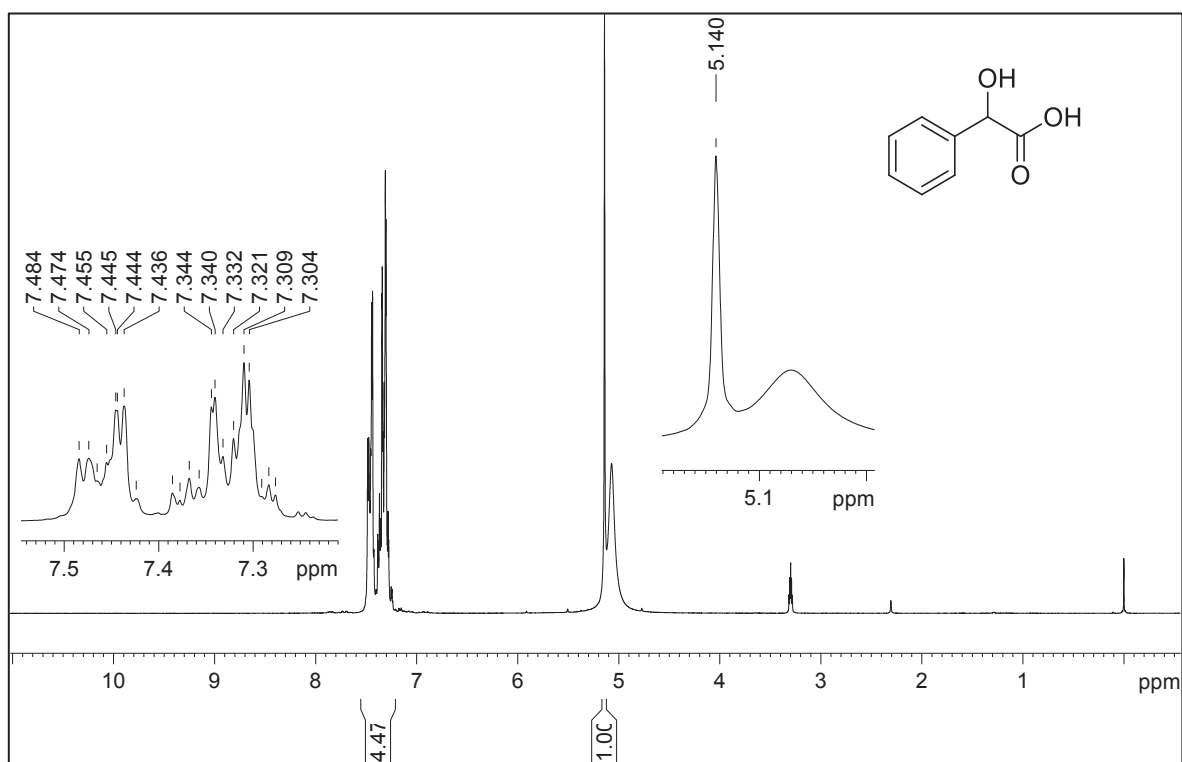


Figura S37. Espectro de RMN de ¹H do composto **48** (200 MHz, MeOD, TMS)

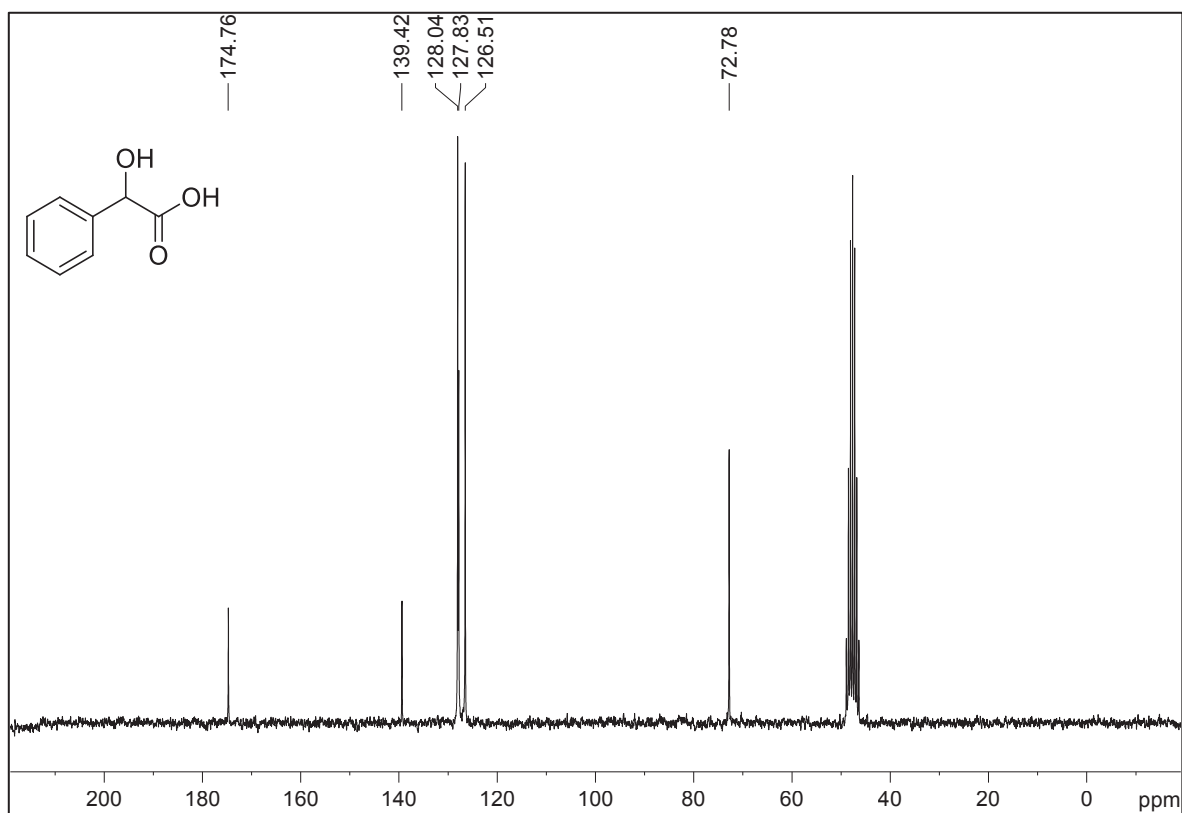
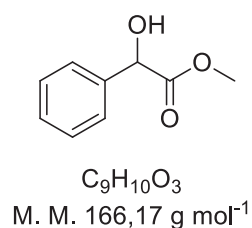


Figura S38. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **48** (50 MHz, MeOD)



Mandelato de metila (49)

Rendimento: 88%. Sólido branco.

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 166 (M^{+} , 3%); 164 (49%); 149 (24%); 146 (10%); 131 (4%); 117 (39%); 107 (100%); 91 (26%); 79 (23%); 65 (6%); 51 (10%). **RMN de 1H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 3,75 (s, 3H); 5,18 (s, 1H); 7,31-7,43 (m, 5H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 53,0; 72,9; 126,6; 128,5; 128,6; 138,3; 174,1. **IV** (cm⁻¹): 3459, 3033, 2954, 1737, 1454, 1437, 1217, 1070.

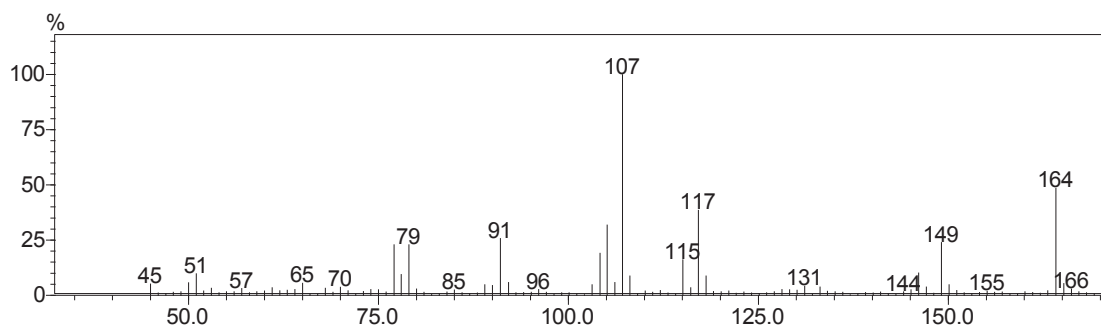


Figura S39. Espectro de massas do composto 49

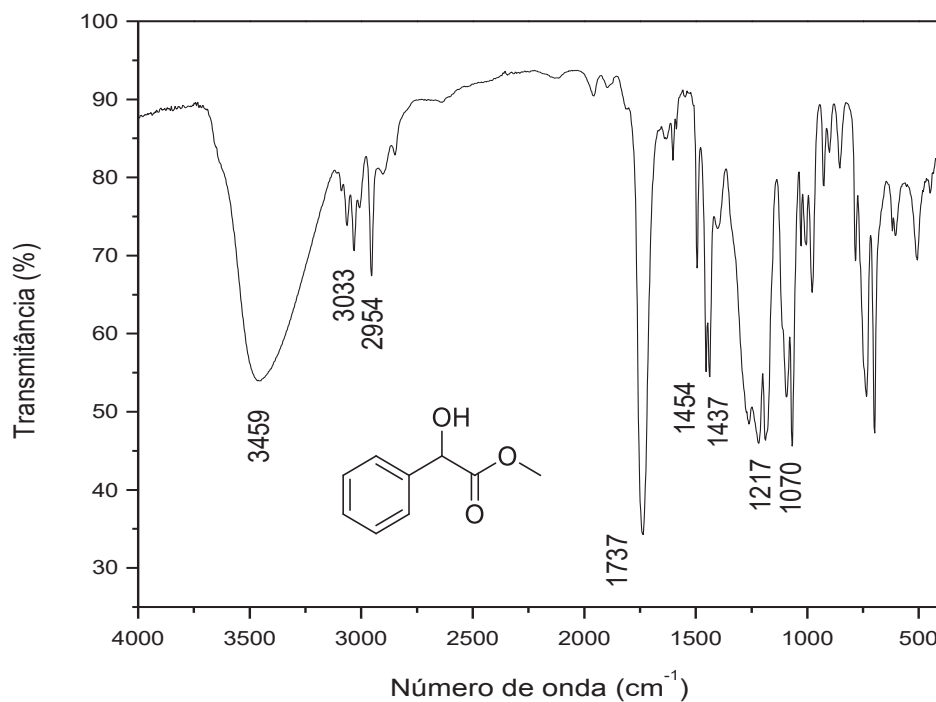


Figura S40. Espectro no infravermelho do composto 49

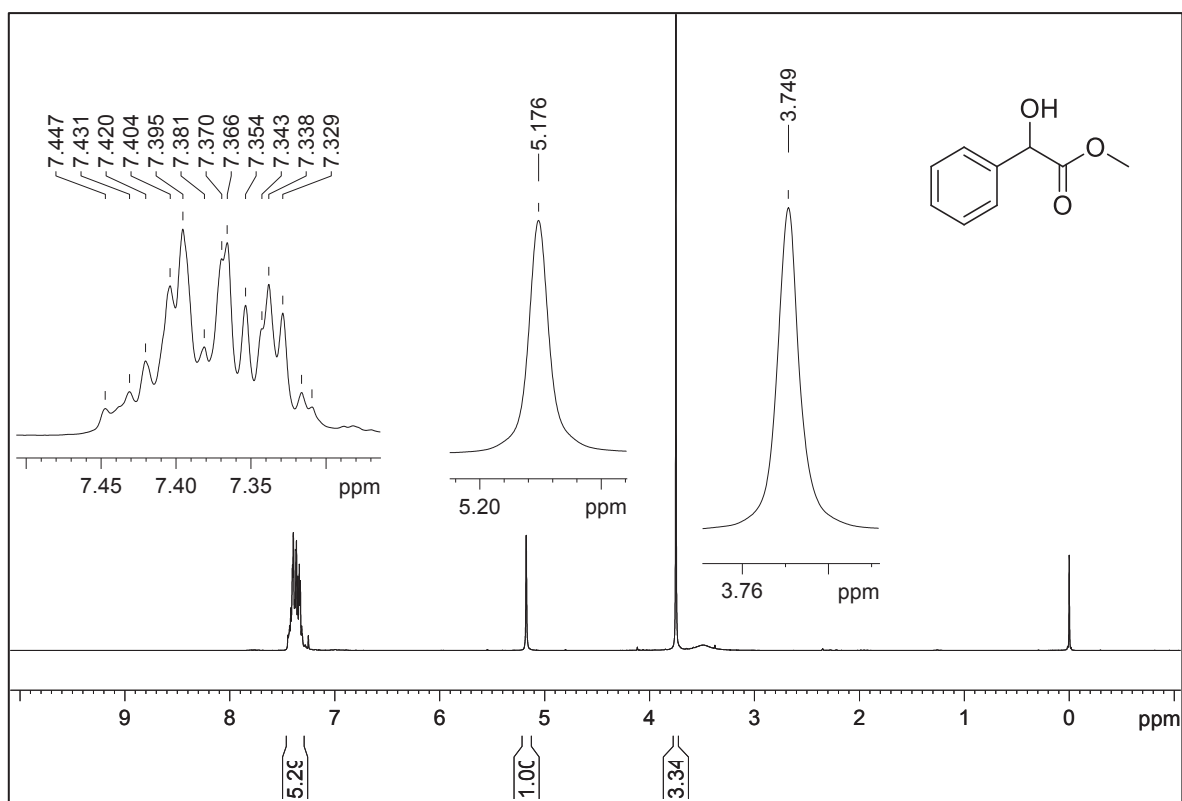


Figura S41. Espectro de RMN de ¹H do composto **49** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

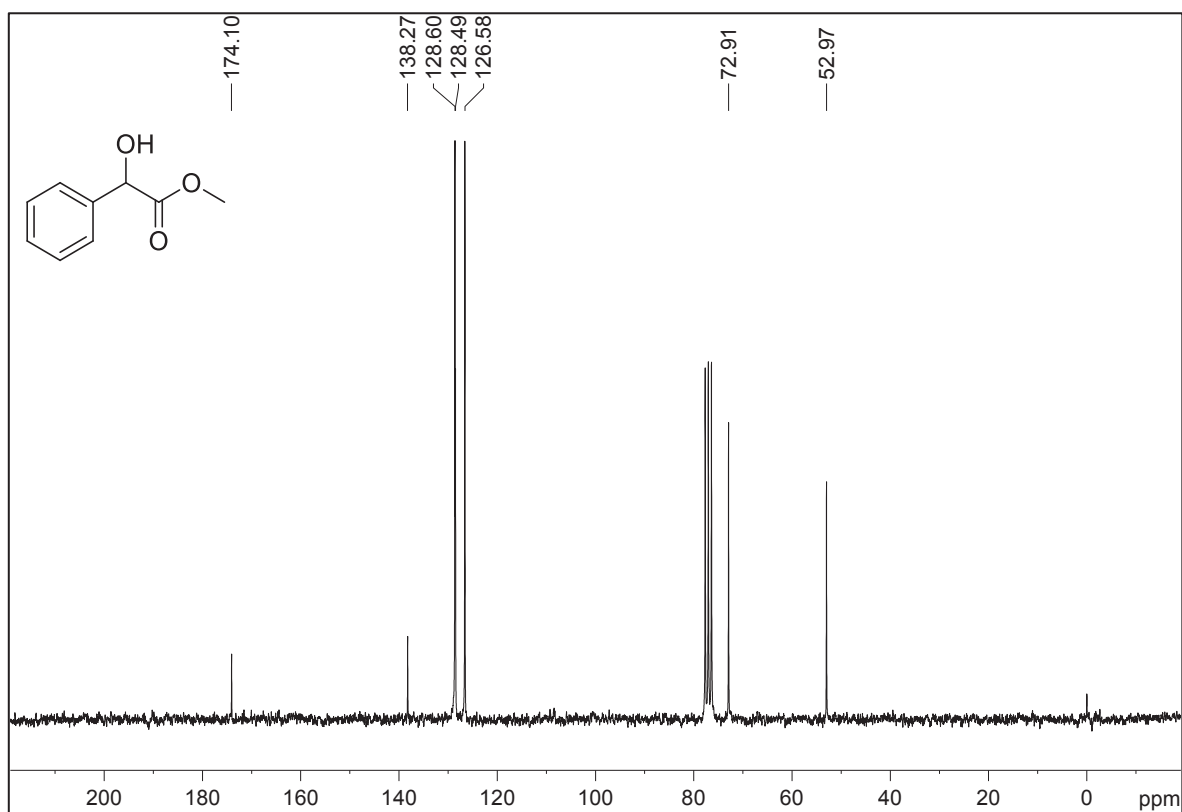
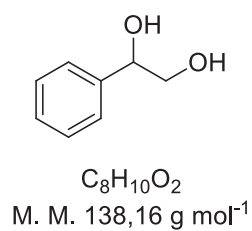


Figura S42. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **49** (50 MHz, CDCl₃)



Feniletano-1,2-diol (**50**)

Rendimento: 56%. Sólido branco.

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 138 (M^{++} , 6%); 107 (100%); 91 (10%); 79 (76%); 77 (50%); 51 (11%). **RMN de 1H** (200 MHz, $CDCl_3$, TMS), δ (ppm): 3,60-3,85 (m, 2H); 4,84 (dd, J = 7,9; 3,6 Hz, 1H); 7,28-7,42 (m, 5H). **RMN de ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 68,1; 74,7; 126,0; 128,0; 128,5. **IV** (cm^{-1}): 3209, 2934, 1448, 1347, 1101, 1051, 697.

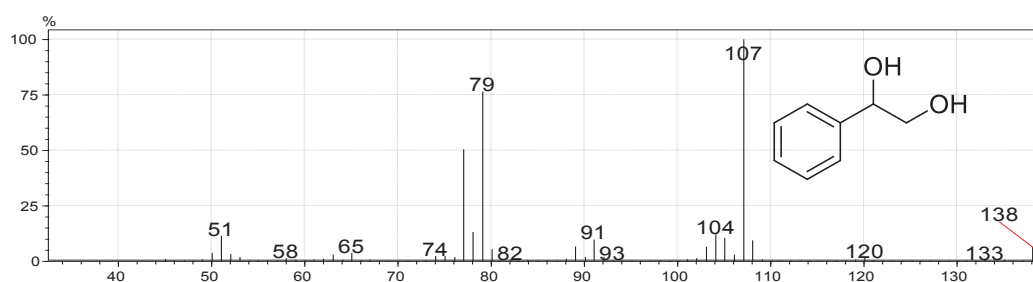


Figura S43. Espectro de massas do composto **50**

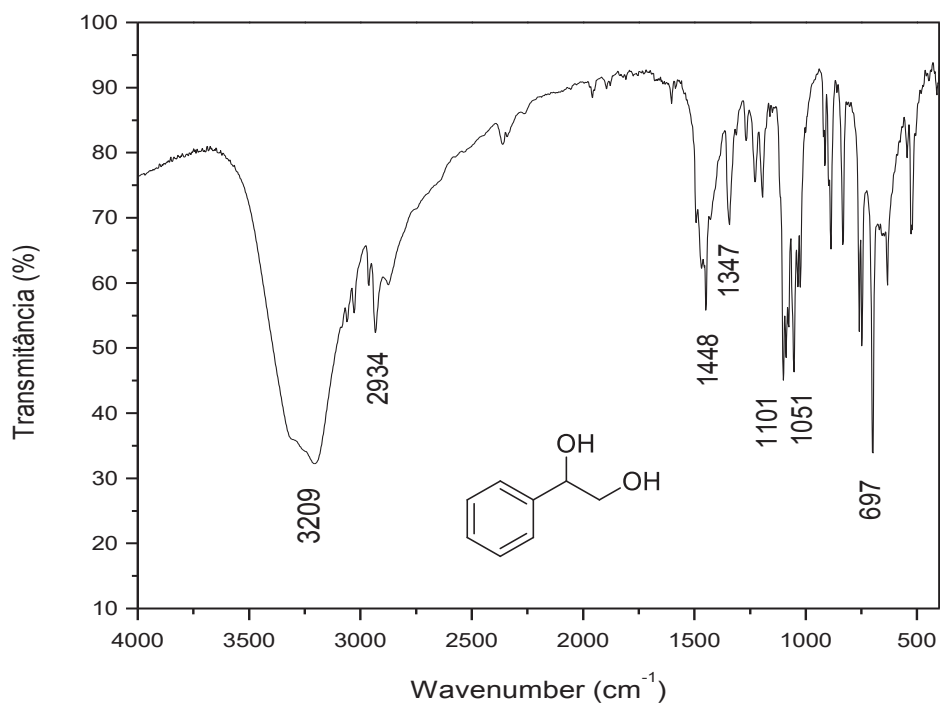


Figura S44. Espectro no infravermelho do composto **50**

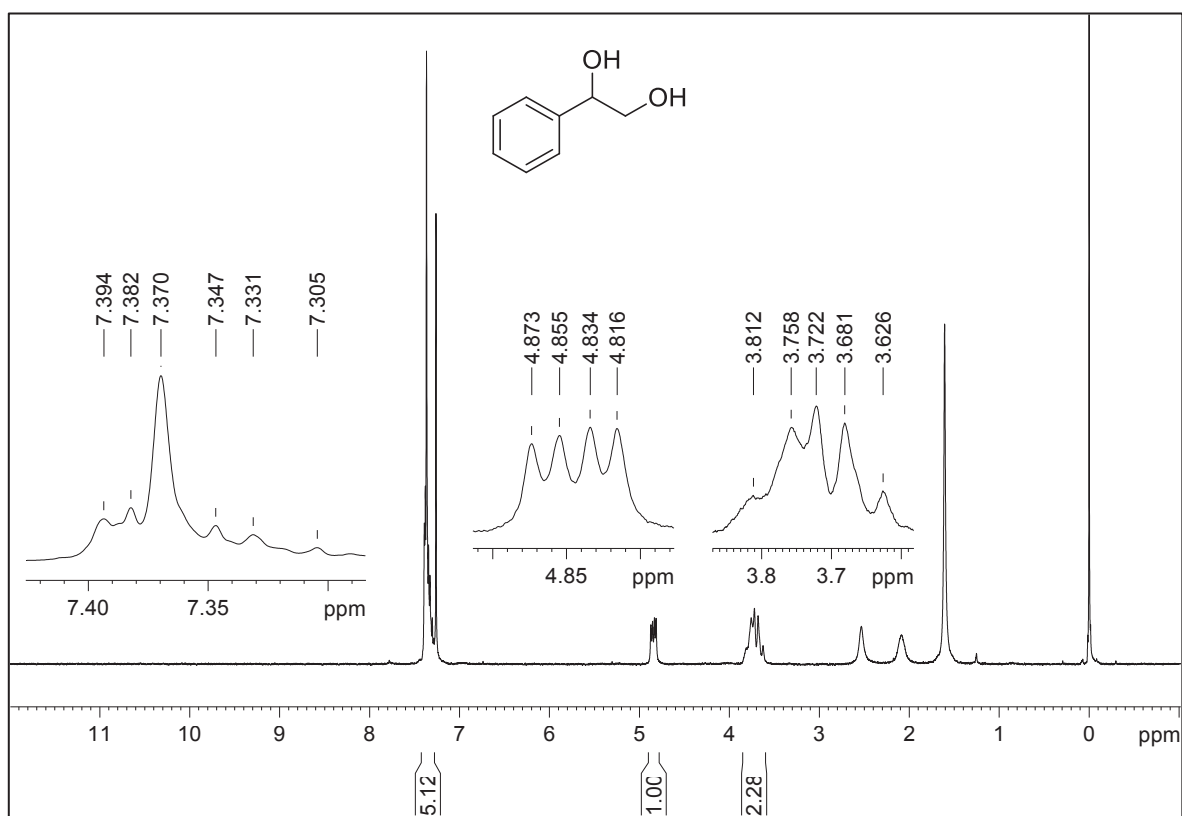


Figura S45. Espectro de RMN de ¹H do composto **50** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

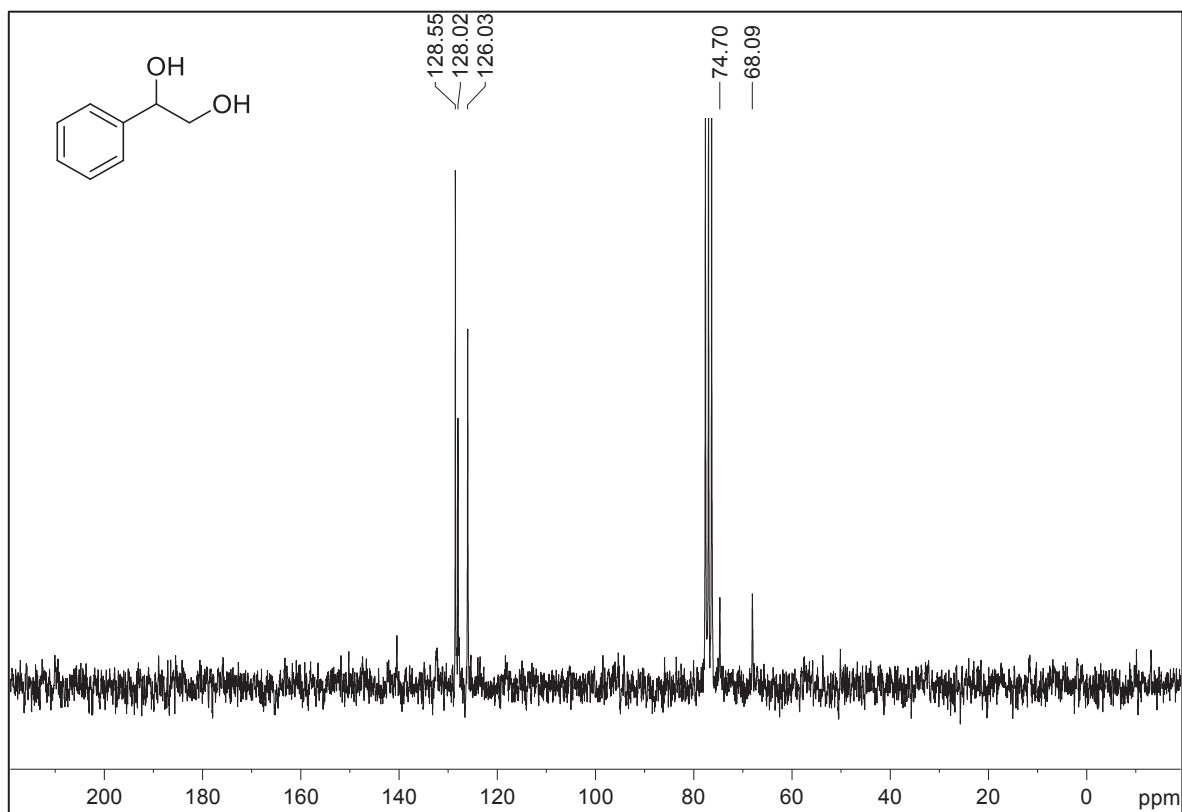
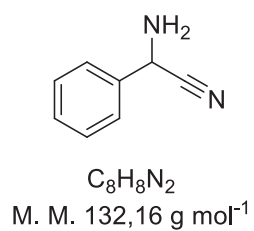


Figura S46. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **50** (50 MHz, CDCl₃)



2-amino-2-fenilacetoniitrila (51)

Rendimento: 89%. Sólido amarelo.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 4,91 (s, 1H); 7,34-7,59 (m, 5H). **RMN de ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 47,3; 121,0; 126,7; 129,0; 129,1; 136,4. **IV** (cm⁻¹): 3333, 3272, 3183, 3062, 3033, 2226, 1617, 1455, 1275, 1198, 1086, 959, 874, 757, 698.

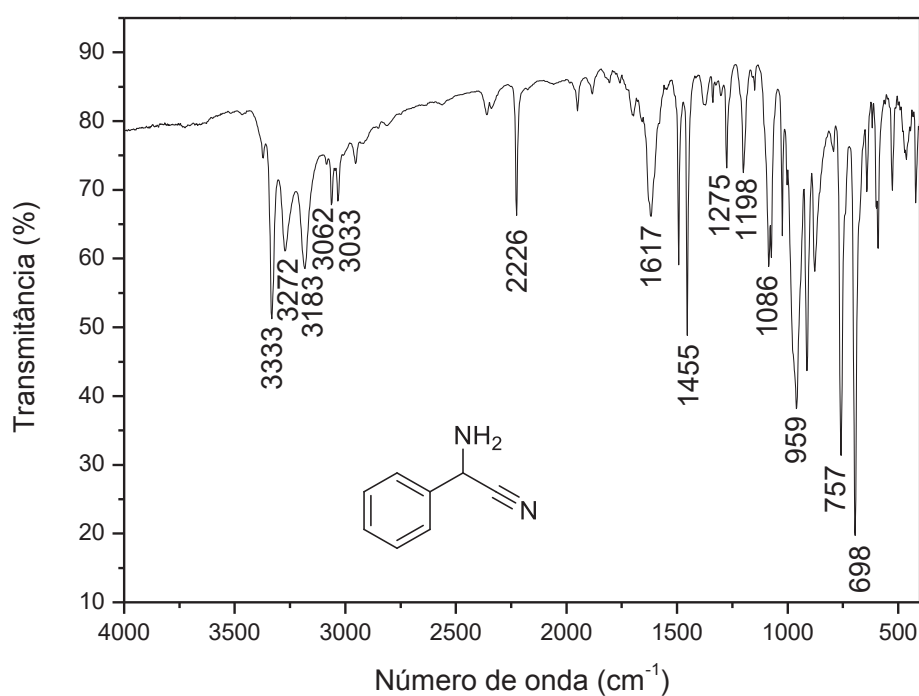


Figura S47. Espectro no infravermelho do composto **51**

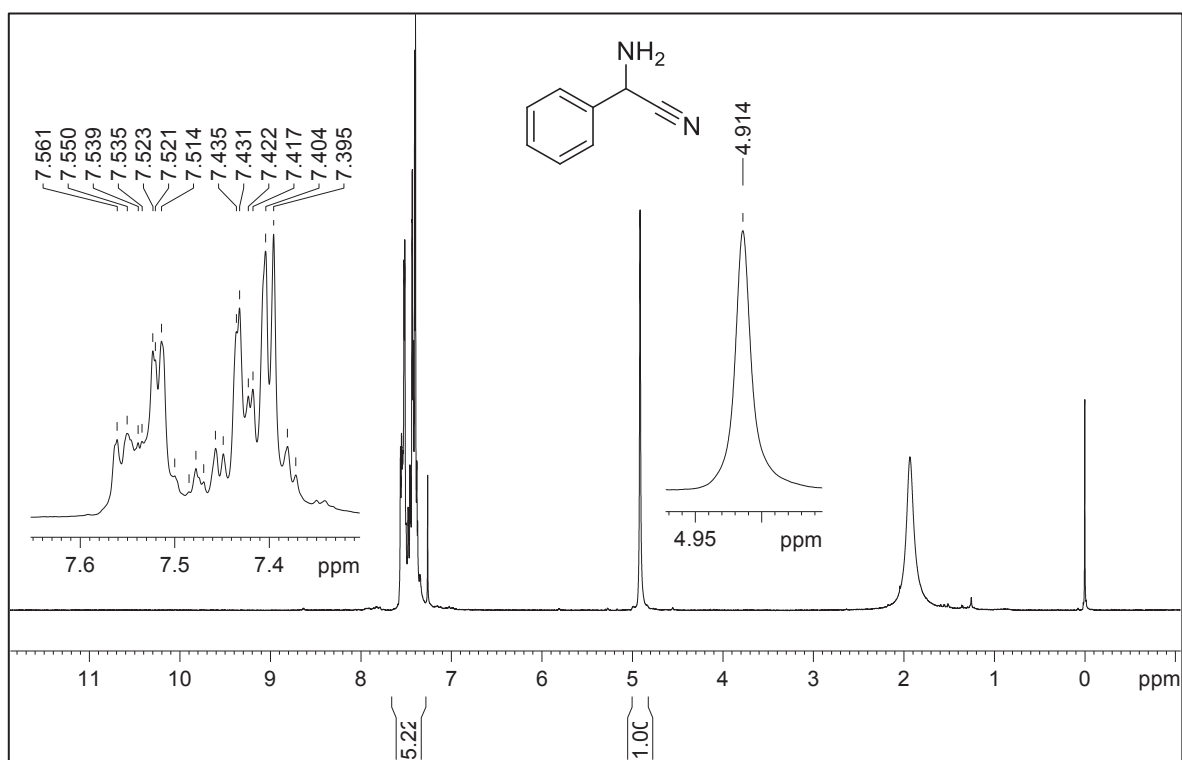


Figura S48. Espectro de RMN de ¹H do composto **51** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

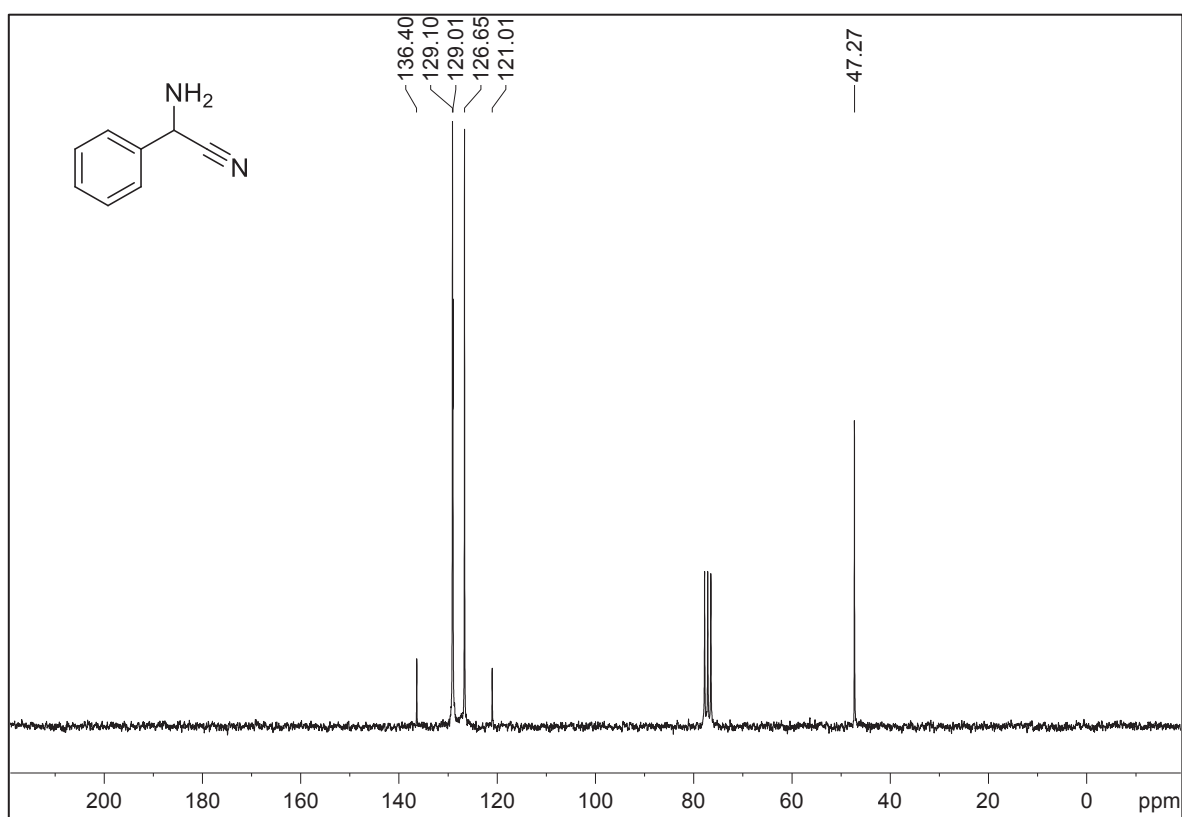
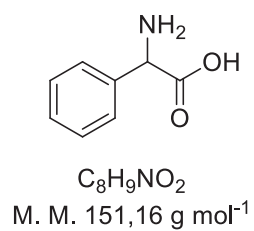


Figura S49. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **51** (50 MHz, CDCl₃)



Ácido 2-amino-2-fenilacético (52)

Rendimento: 55%. Sólido branco.

RMN de ¹H (200 MHz, D₂O, TMSP), δ (ppm): 4,79 (s); 7,43-7,52 (m, 5H). **RMN de ¹³C** (50 MHz, D₂O, TMSP), δ (ppm): 58,4; 127,9; 129,5. **IV** (cm⁻¹): 3050, 2978, 2910, 2797, 1662, 1588, 1358, 730.

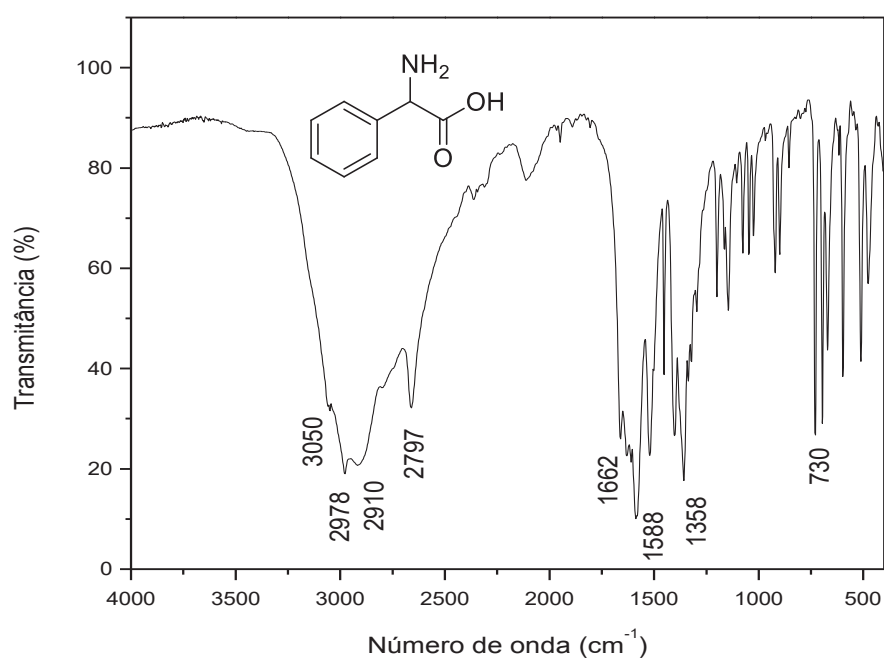


Figura S50. Espectro no infravermelho do composto **52**

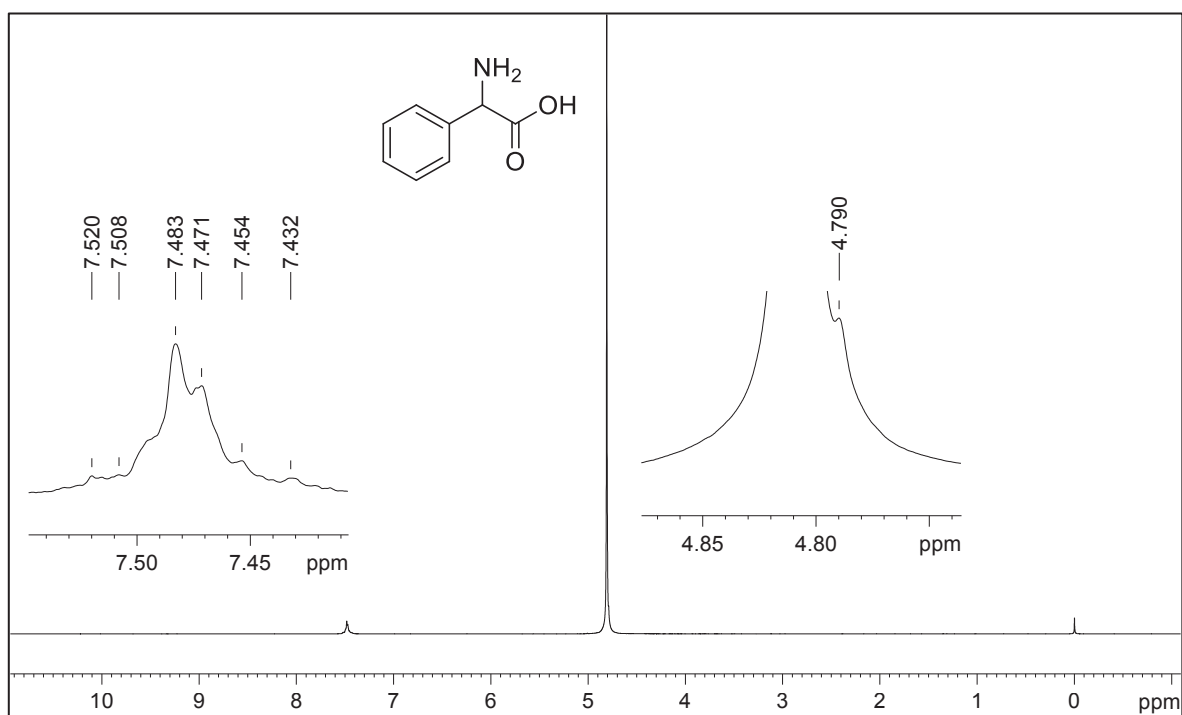


Figura S51. Espectro de RMN de ¹H do composto **52** (200 MHz, D₂O, TMSP)

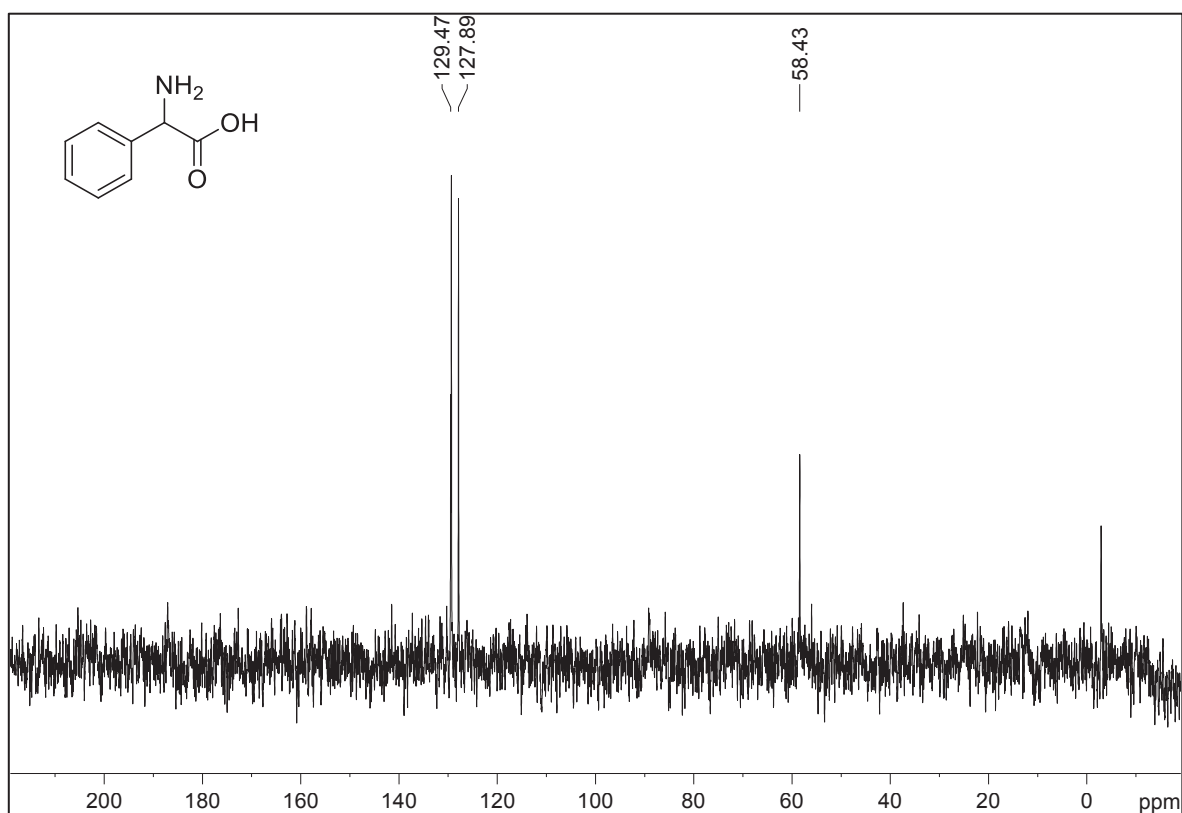
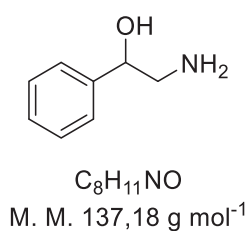


Figura S52. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **52** (50 MHz, D₂O, TMSP)



2-amino-1-feniletanol (53)

Rendimento: 60%. Sólido amarelado.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ (ppm): 2,75 (dd, *J* = 12,8; 7,7 Hz, 1H); 2,96 (dd, *J* = 12,8; 4,0 Hz, 1H); 4,57 (dd, *J* = 7,7; 4,0 Hz, 1H); 7,26-7,31 (m, 5H). **RMN de ¹³C** (50 MHz, MeOD), δ (ppm): 49,7; 75,2; 127,1; 128,7; 129,5; 144,0.

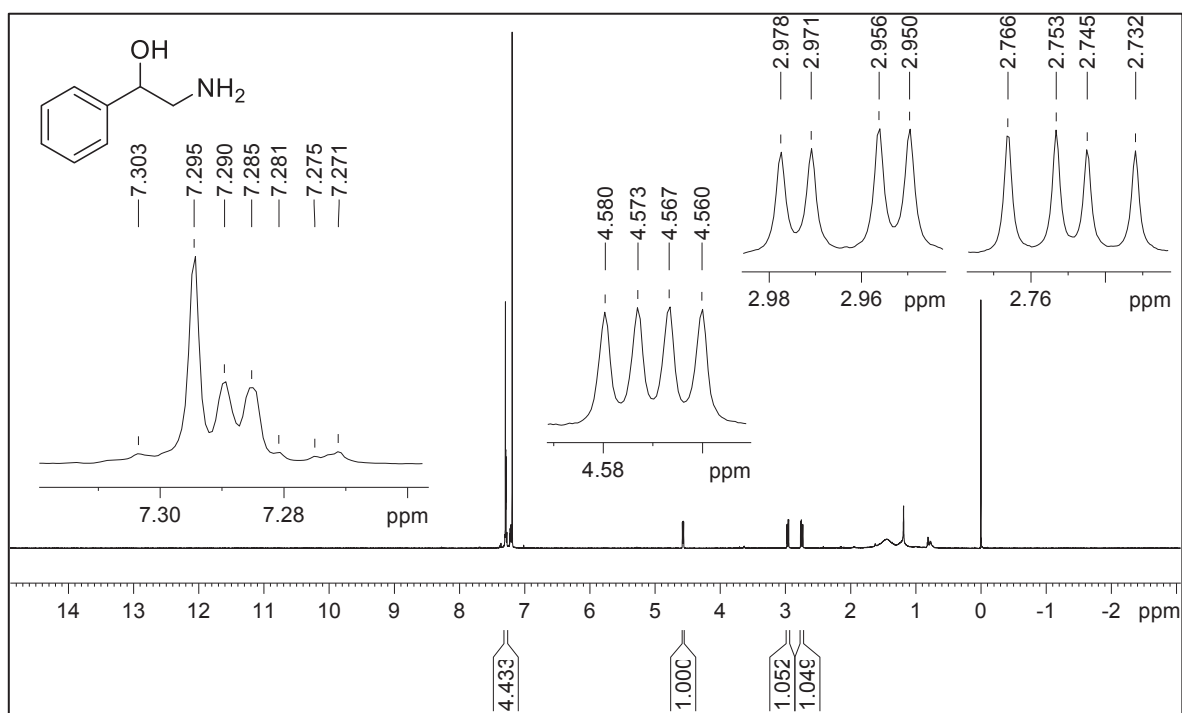


Figura S53. Espectro de RMN de ¹H do composto **53** (400 MHz, CDCl₃, TMS)

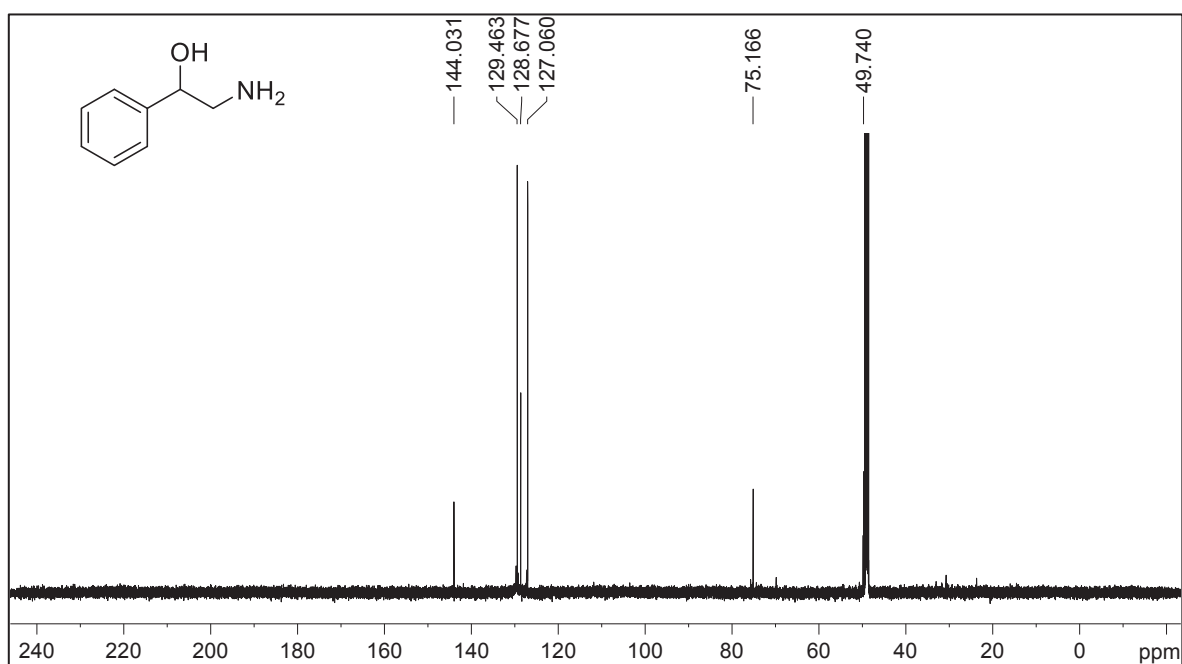
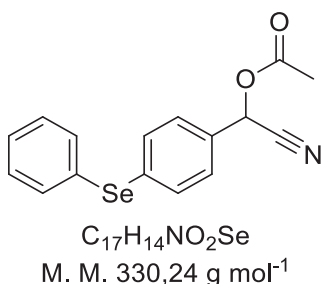


Figura S54. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **53** (100 MHz, MeOD)



Acetato de 4-(fenilselenil)mandelonitrila (**57**)

Rendimento: 86%. Sólido amarelado.

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 331 (*M*⁺, 49%); 271 (32%); 192 (100%); 165 (19%); 114 (37%); 77 (25%); 43 (22%). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ: 2,15 (s, 3H); 6,35 (s, 1H), 7,33-7,56 (m, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ: 20,4; 62,5; 115,9; 128,4; 128,6; 129,2; 129,7; 130,2; 132,0; 134,6; 135,8; 168,8. **RMN de ⁷⁷Se** (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ: 422,8. **IV** (cm⁻¹): 3056, 2938, 1752, 1597, 1490, 1371, 1222, 1013.

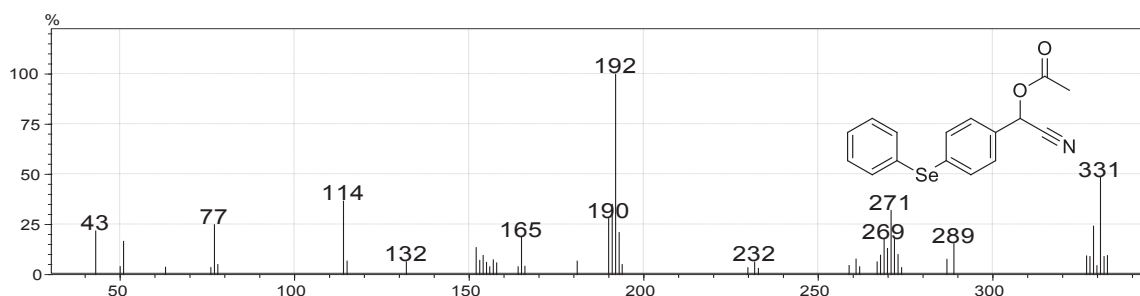


Figura S55. Espectro de massas do composto **57**

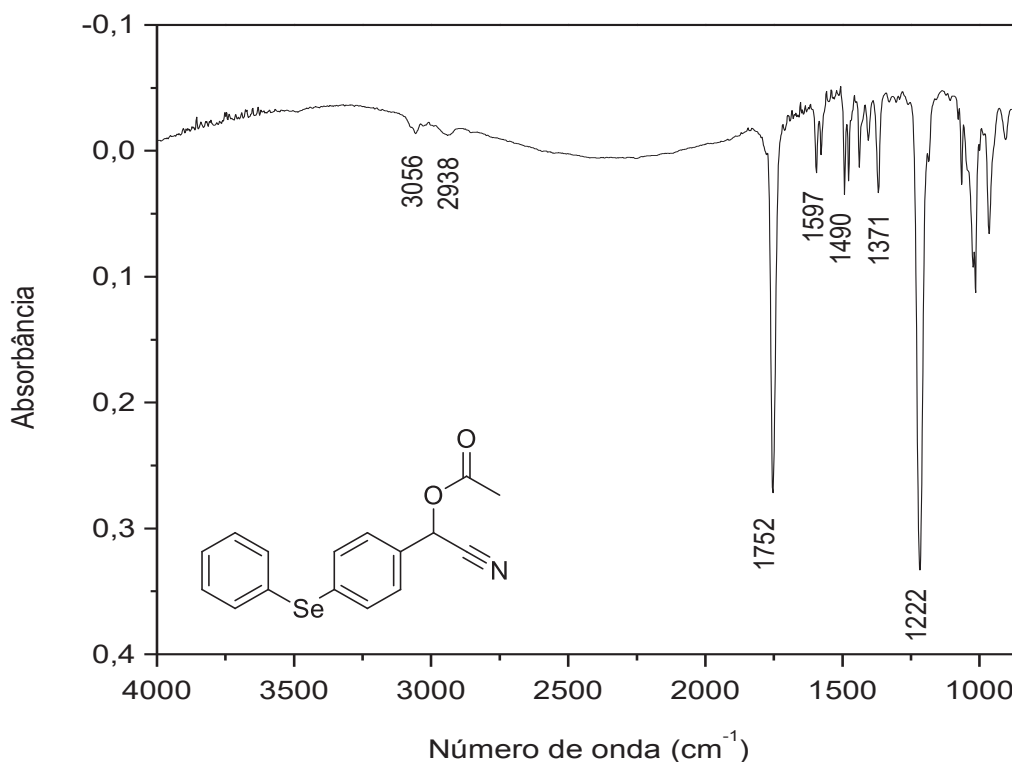


Figura S56. Espectro no infravermelho do composto **57**

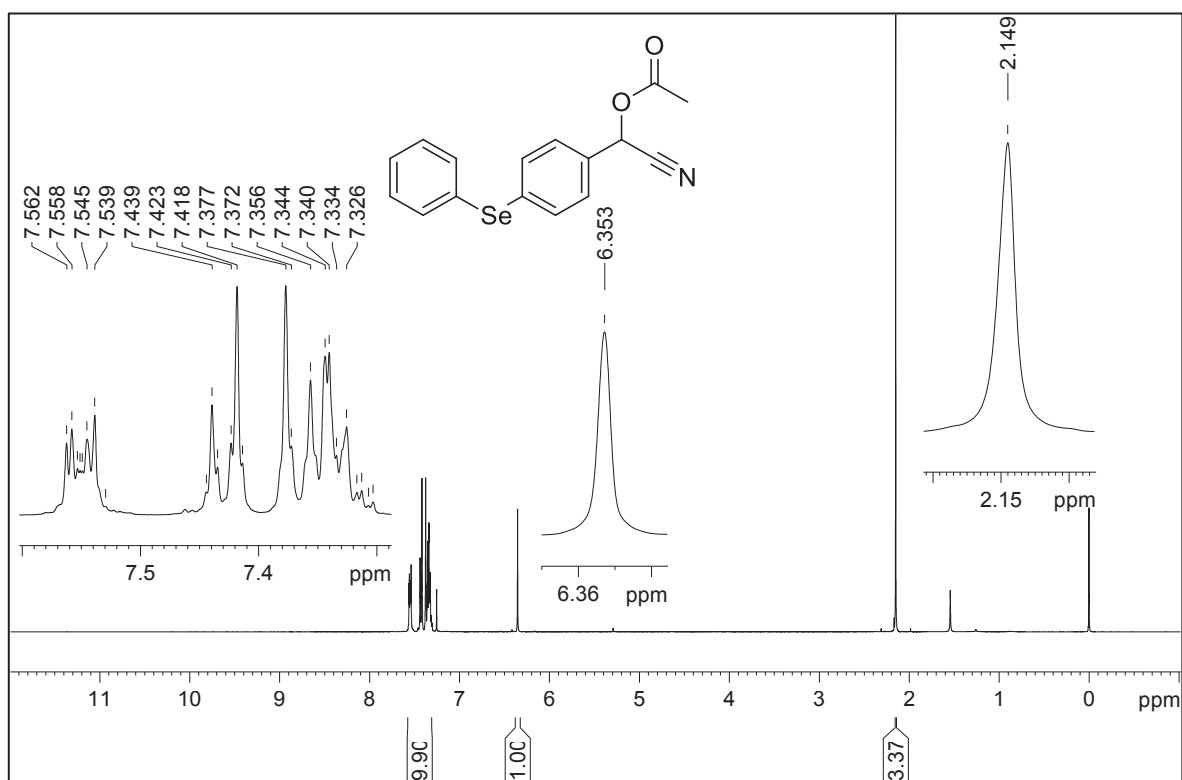


Figura S57. Espectro de RMN de ¹H do composto **57** (400 MHz, CDCl₃, TMS)

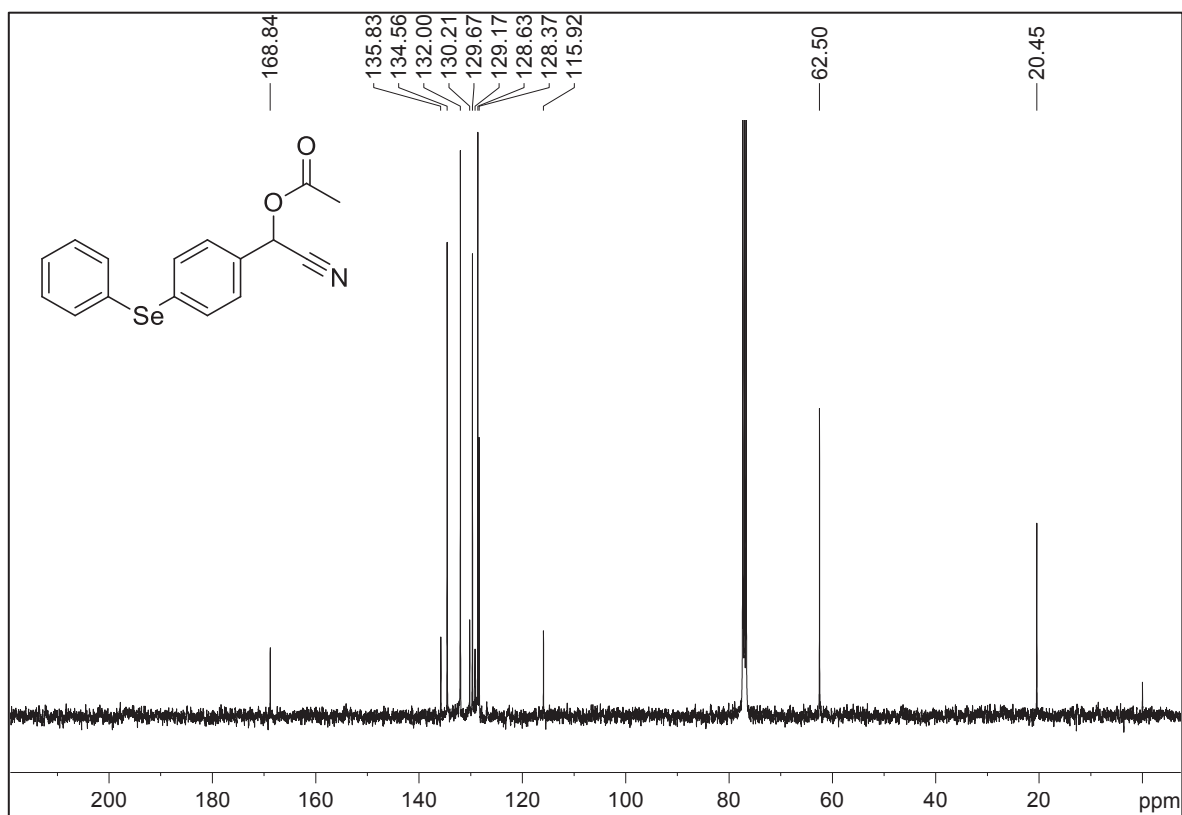


Figura S58. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **57** (100 MHz, CDCl₃, TMS)

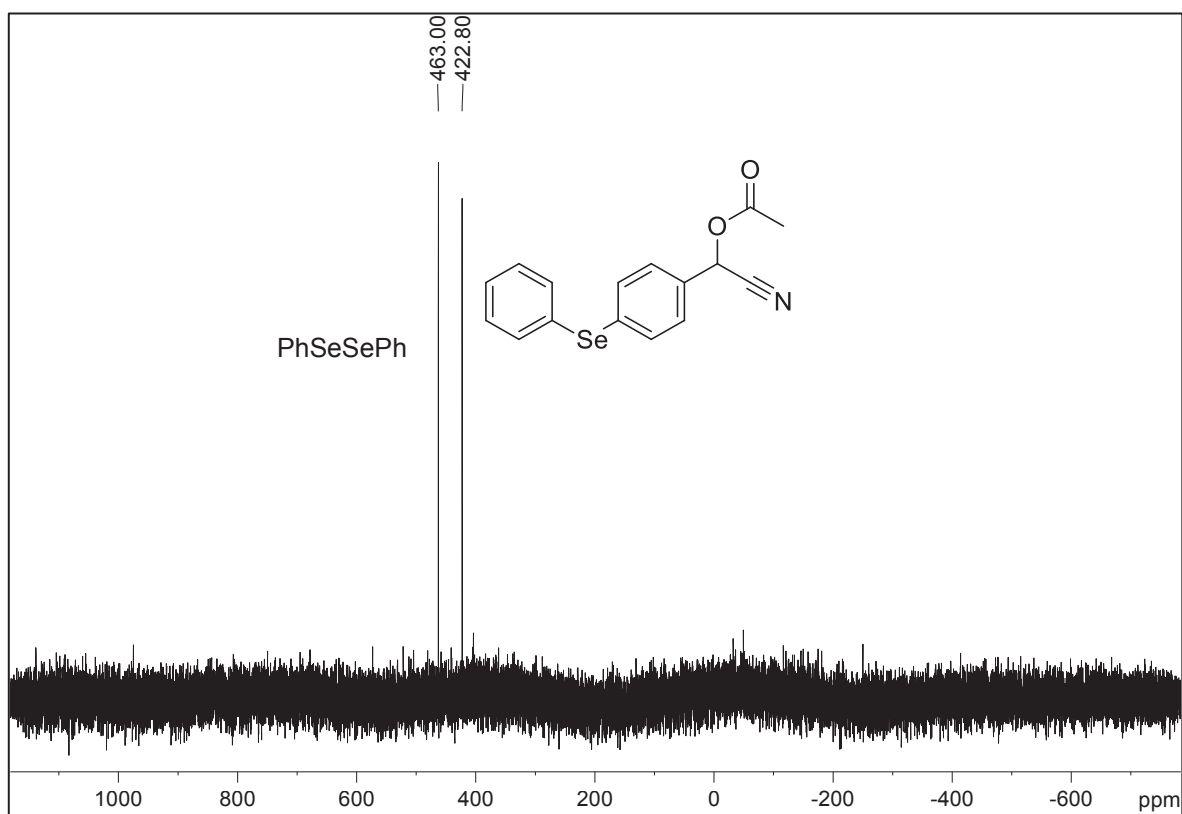
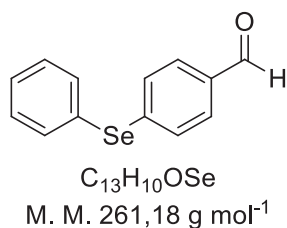


Figura S59. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto **57** (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh)



4-(fenilselenil)benzaldeído (**58**)

Rendimento: 99%. Óleo amarelado.

CG-EM (70 eV), *m/z* (intensidade relativa): 262 (M^{+} , 62%); 232 (18%); 181 (45%); 154 (100%); 77 (36%); 51 (25%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ : 7,37-7,70 (m, 9H); 9,91 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3), δ : 128,0; 128,9; 129,8; 130,1; 130,2; 134,5; 135,5; 142,7; 191,13. **RMN de ^{77}Se** (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh), δ : 433,9. **IV** (cm^{-1}): 3056, 2833, 2740, 1696, 1588, 1562, 1210, 1055.

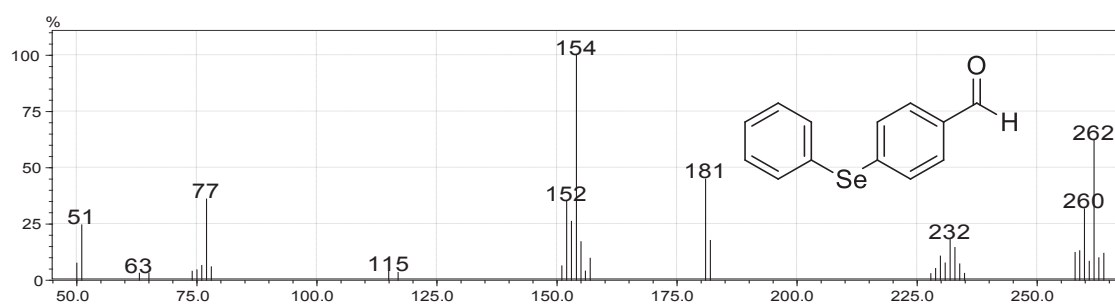


Figura S60. Espectro de massas do composto **58**

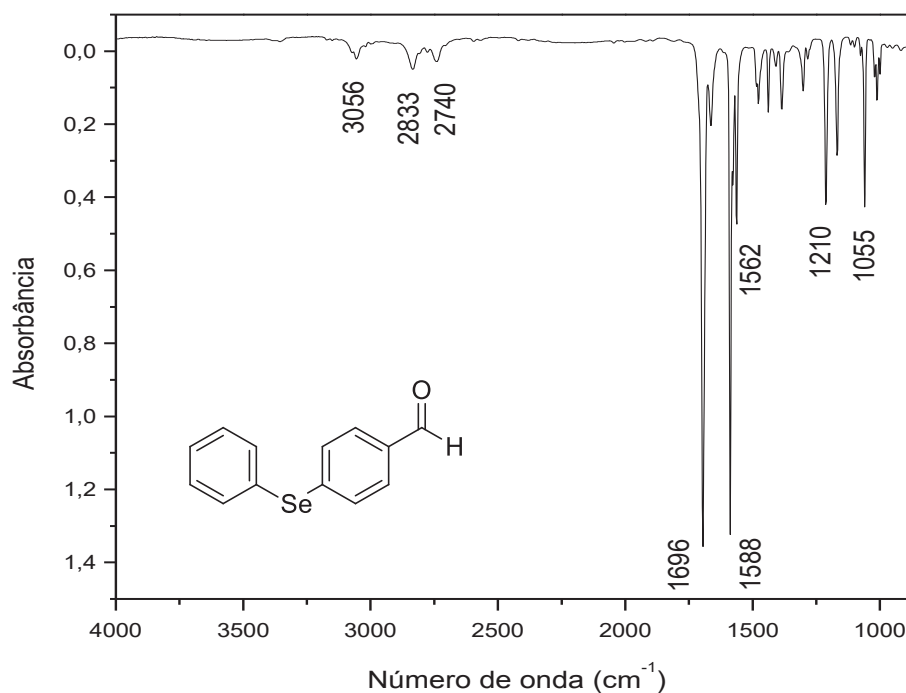


Figura S61. Espectro no infravermelho do composto **58**

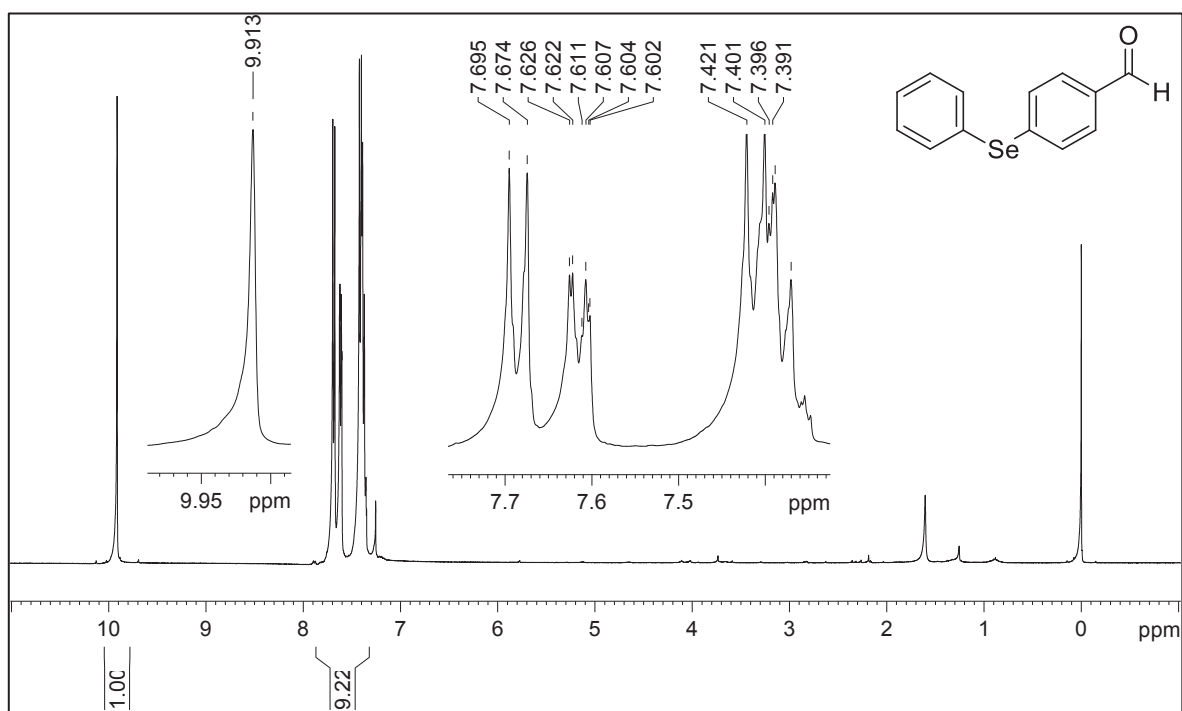


Figura S62. Espectro de RMN de ¹H do composto **58** (400 MHz, CDCl₃, TMS)

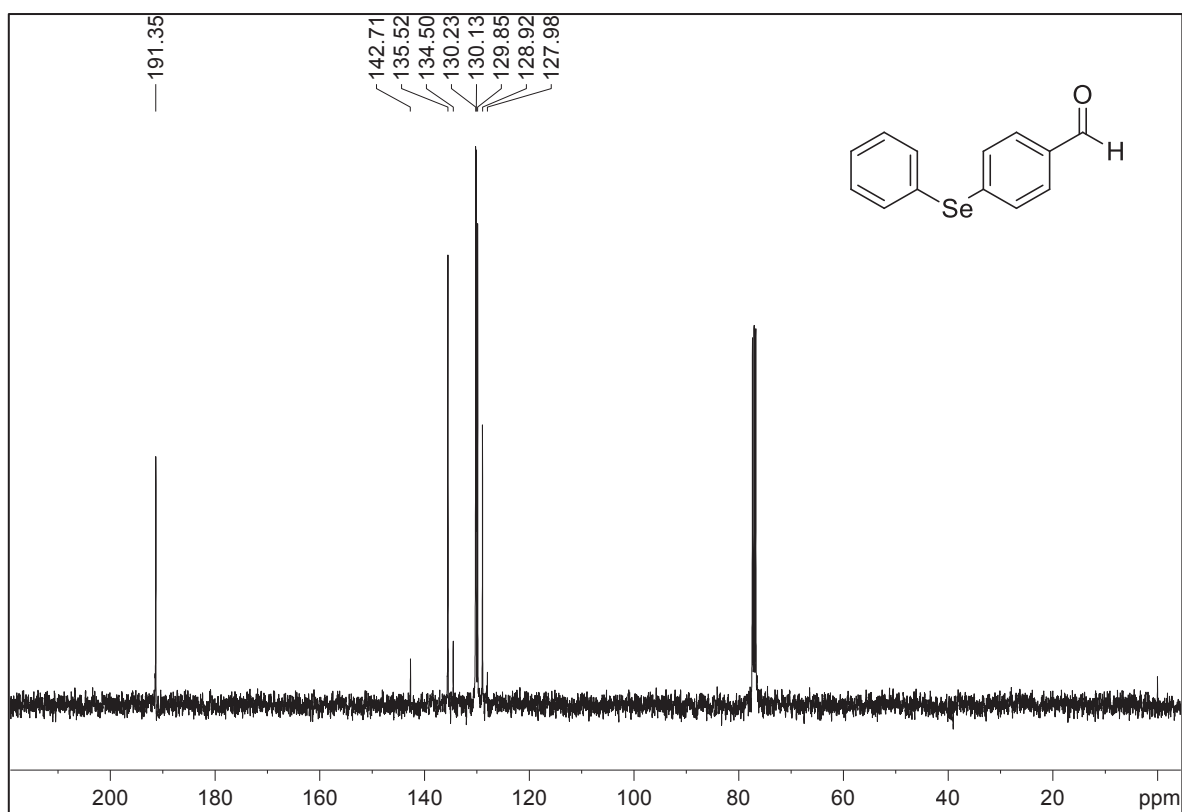


Figura S63. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **58** (100 MHz, CDCl₃, TMS)

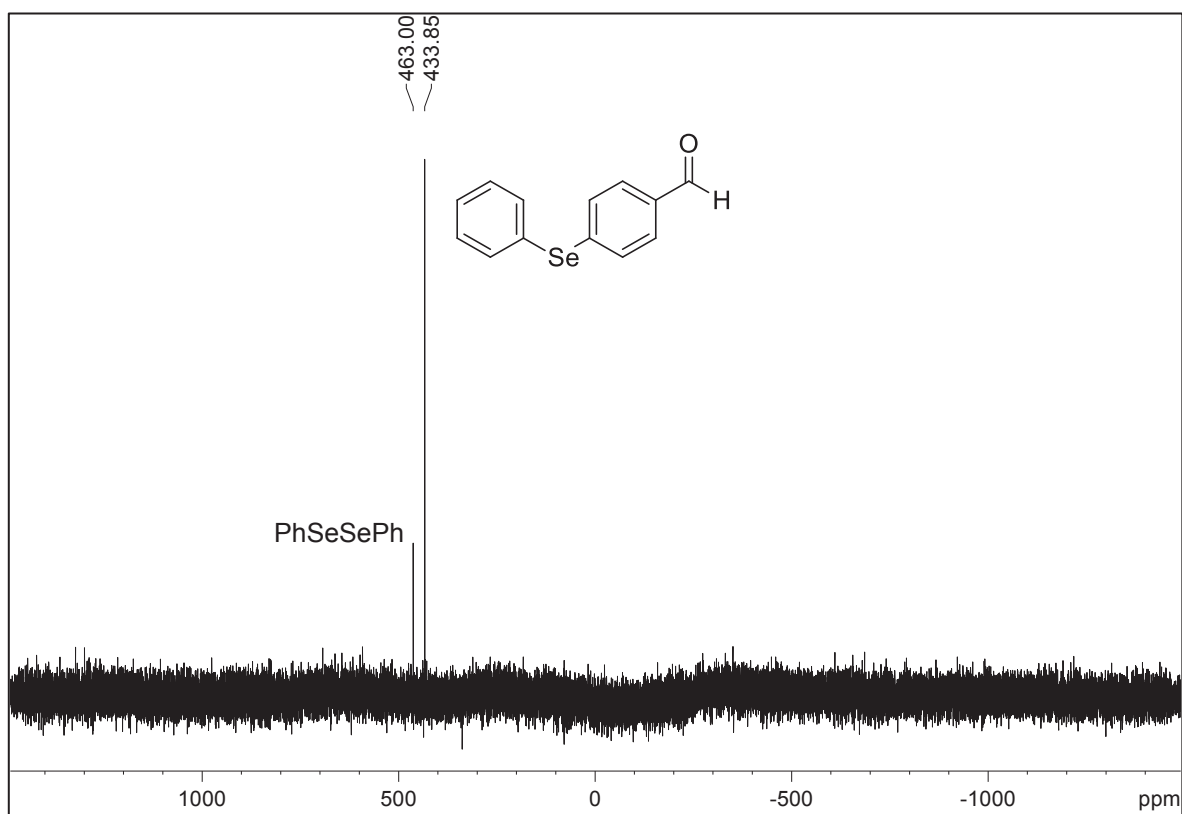
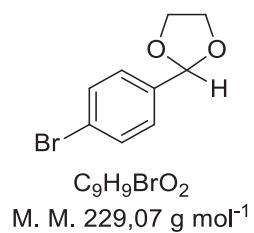


Figura S64. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto **58** (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh)



2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano (**60**)

Rendimento: 98%. Sólido branco.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS), δ: 3,99-4,16 (m, 4H); 5,77 (s, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,52 (d, 2H). **RMN de ¹³C** (50 MHz, CDCl₃), δ: 65,3; 103,0; 123,2; 128,2; 131,5; 137,0.

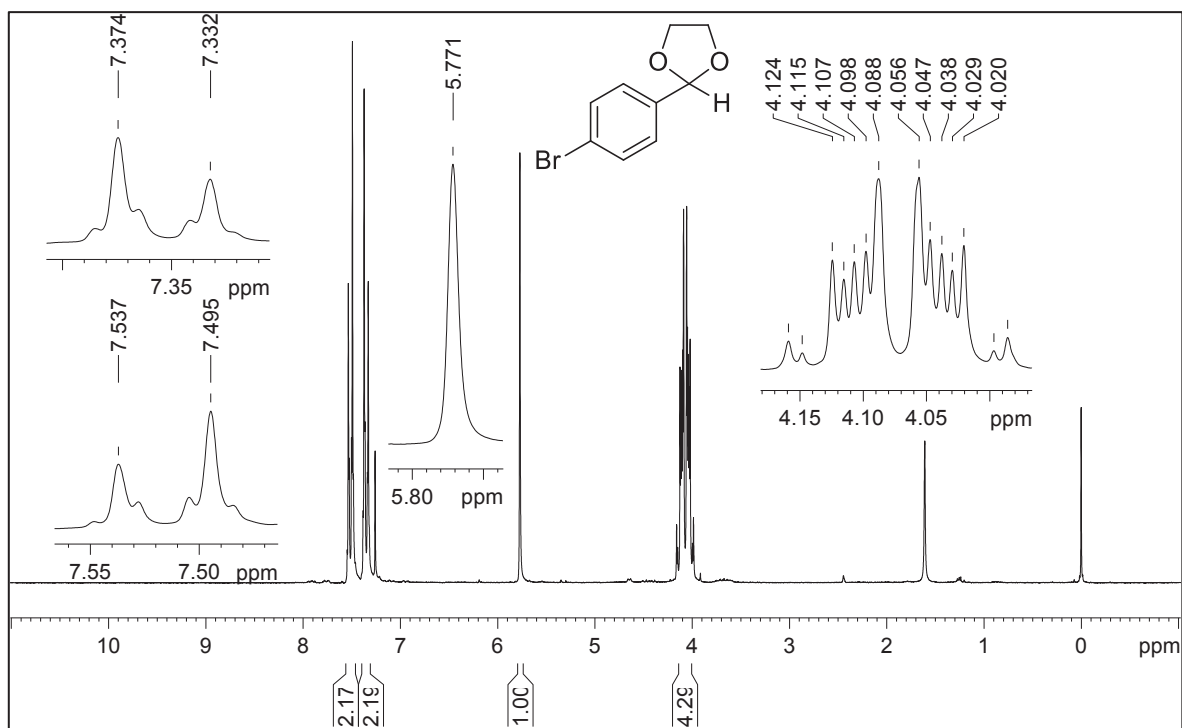


Figura S65. Espectro de RMN de ¹H do composto **60** (200 MHz, CDCl₃, TMS)

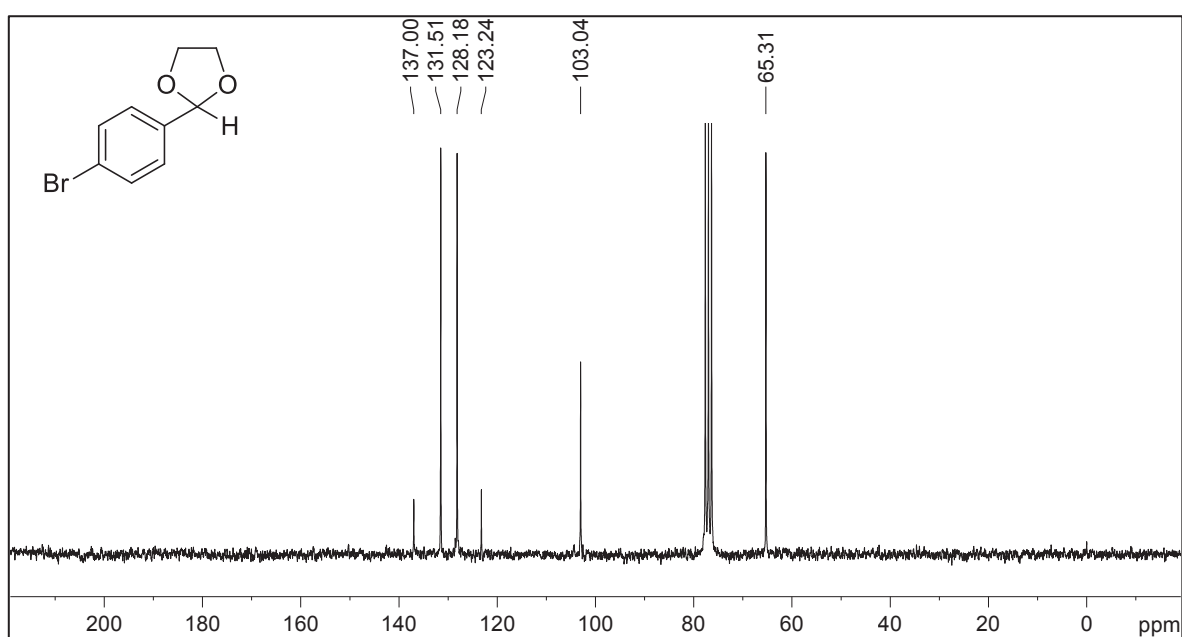
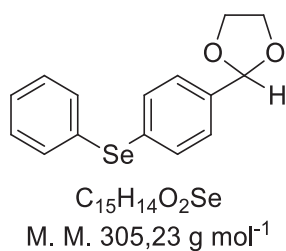


Figura S66. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **60** (50 MHz, CDCl₃)



2-(4-(fenilselenil)fenil)-1,3-dioxolano (**61**)

Rendimento: 73%. Sólido amarelado.

CG-EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 306 (M^{++} , 38%); 261 (15%); 234 (72%); 181 (25%); 167 (24%); 154 (100%); 91 (15%); 77 (44%); 73 (29%); 51 (26%); 45 (20%).

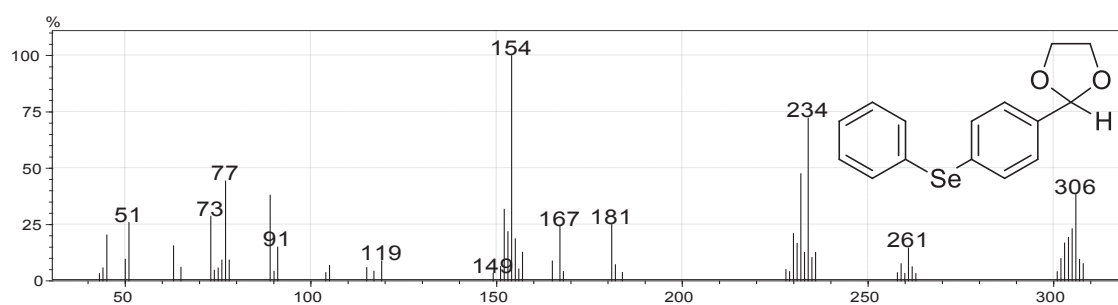
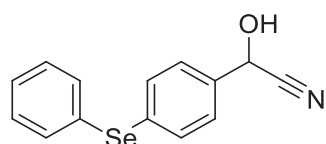


Figura S67. Espectro de massas do composto **61**



$C_{14}H_{11}NOSe$
M. M. 288,20 g mol⁻¹

2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetonitrila (**65**)

Rendimento: 98%. Sólido branco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ: 5,49 (s, 1H); 7,31-7,54 (m, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ: 63,3; 118,5; 127,5; 128,2; 129,6; 132,4; 133,9; 134,2; 134,7. **RMN de ⁷⁷Se** (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ: 420,3. **IV** (cm⁻¹): 3414, 3055, 2917, 2848, 2250, 1593, 1577, 1475, 1436, 1400, 1190, 1064, 1015, 740, 691.

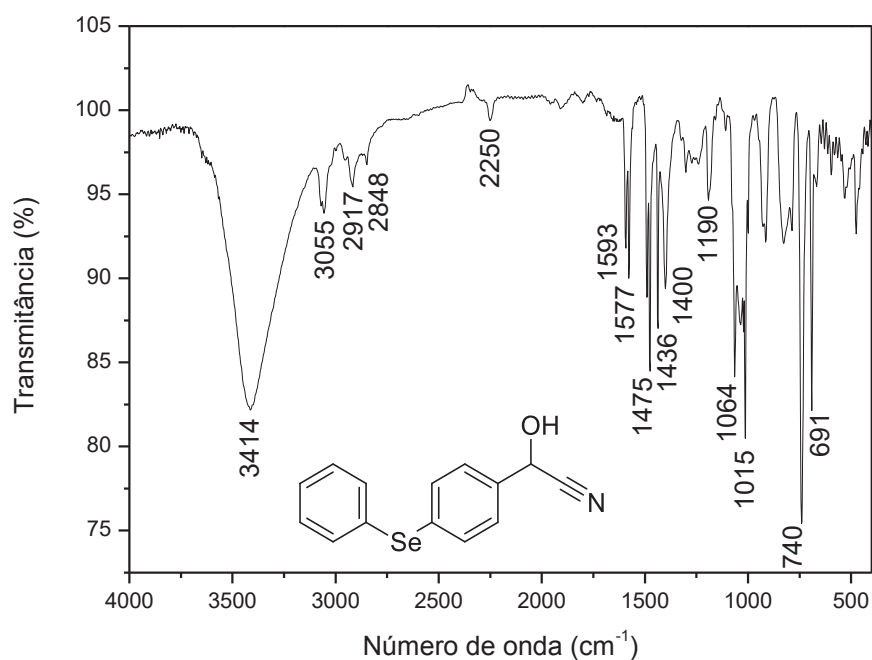


Figura S68. Espectro no infravermelho do composto **65**

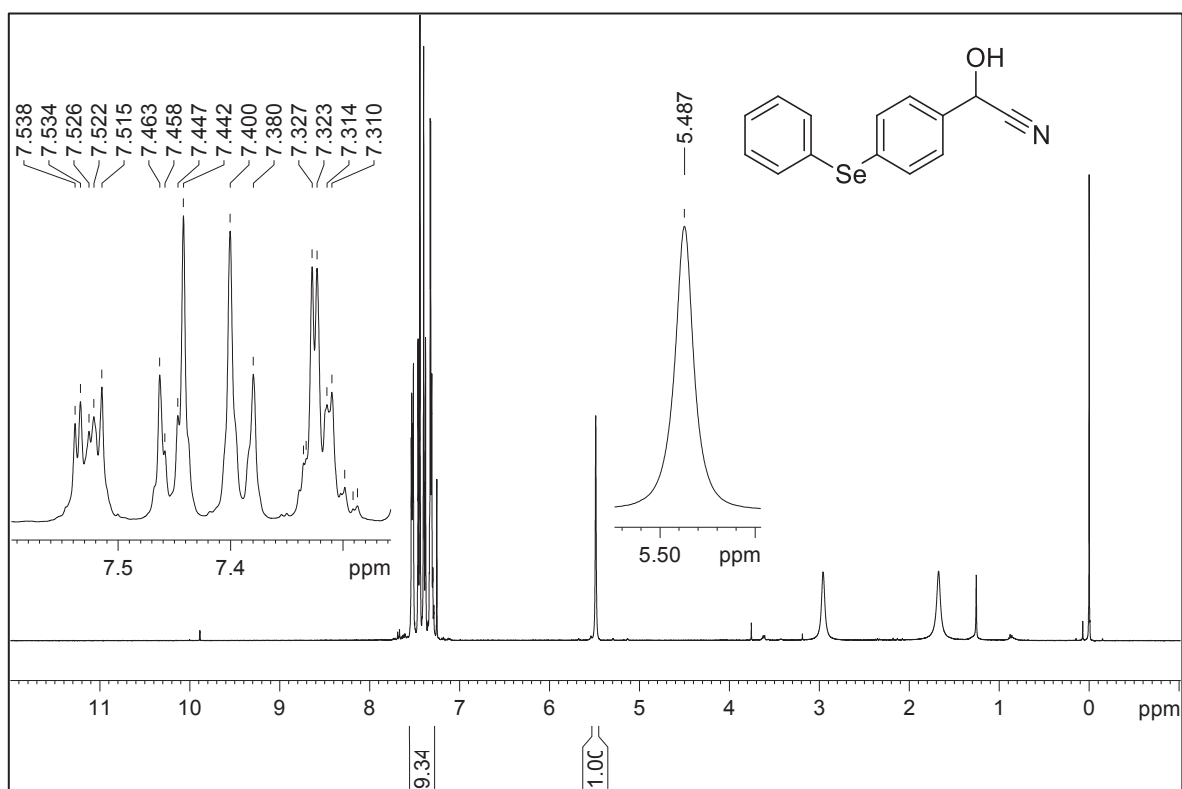


Figura S69. Espectro de RMN de ¹H do composto **65** (400 MHz, CDCl₃, TMS)

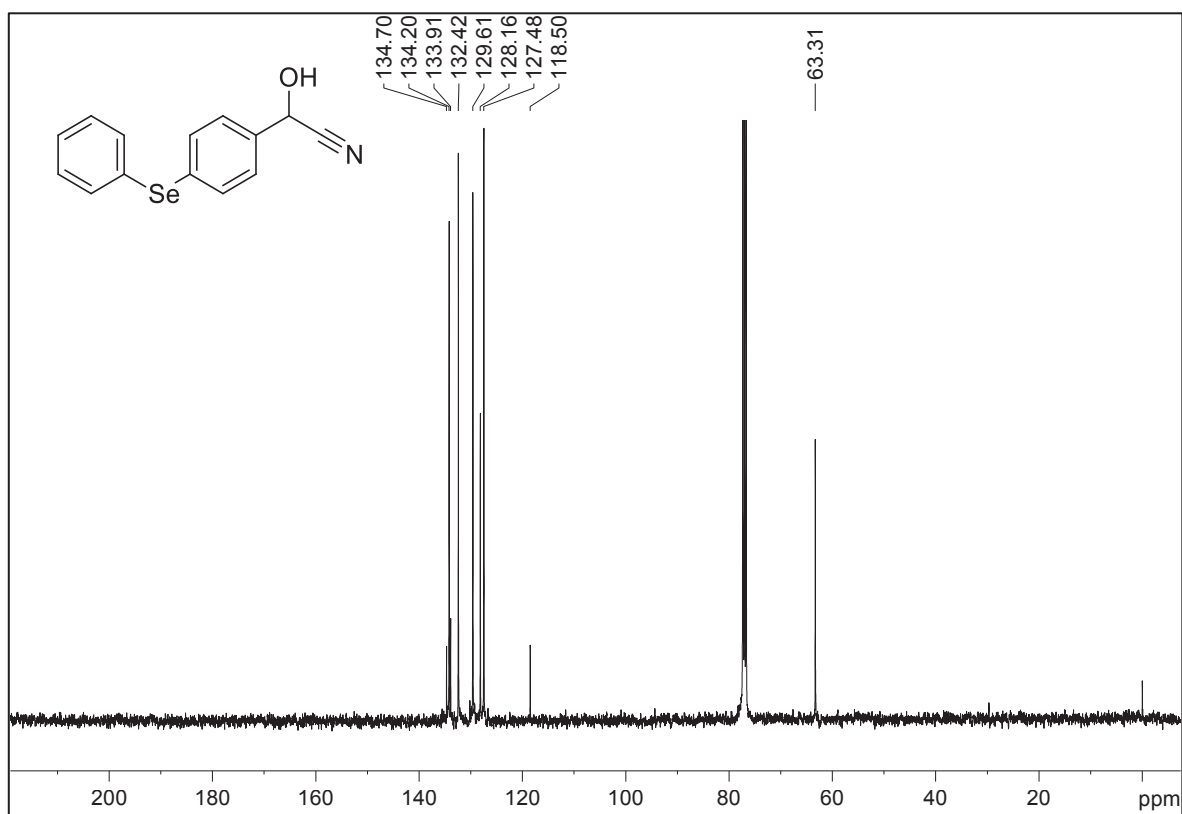


Figura S70. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **65** (100 MHz, CDCl₃, TMS)

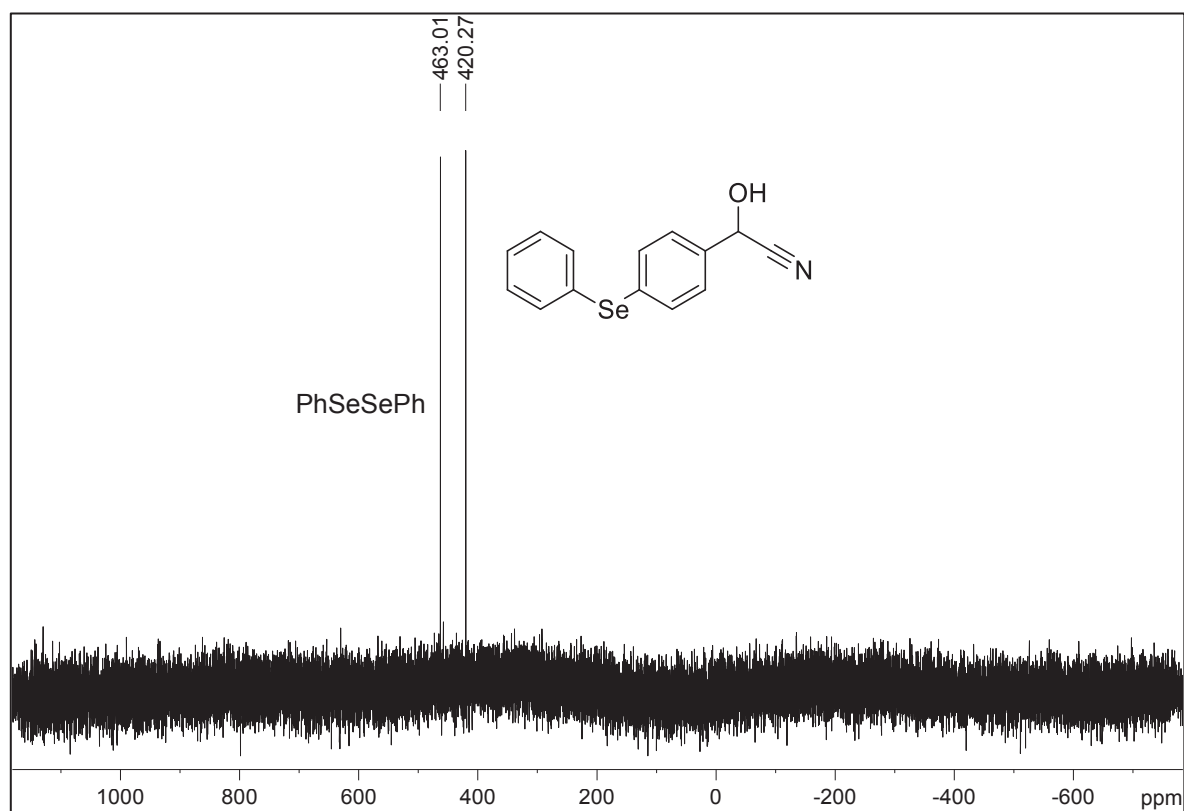
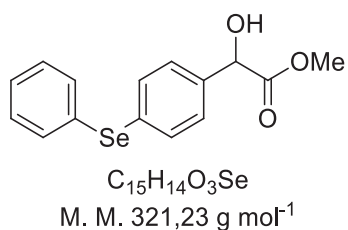


Figura S71. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto **65** (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh)



2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (**66**)

Rendimento: 88%. Sólido branco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ: 3,40 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H); 3,76 (s, 3H); 5,14 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 7,26-7,49 (m, 9H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ: 53,1; 72,5; 127,5; 127,7; 129,4; 130,5; 132,0; 132,7; 133,5; 137,3; 173,9. **RMN de ⁷⁷Se** (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ: 414,8. **IV** (cm⁻¹): 3465, 3055, 2952, 1739, 1577, 1439, 1214, 1085, 821, 739, 692.

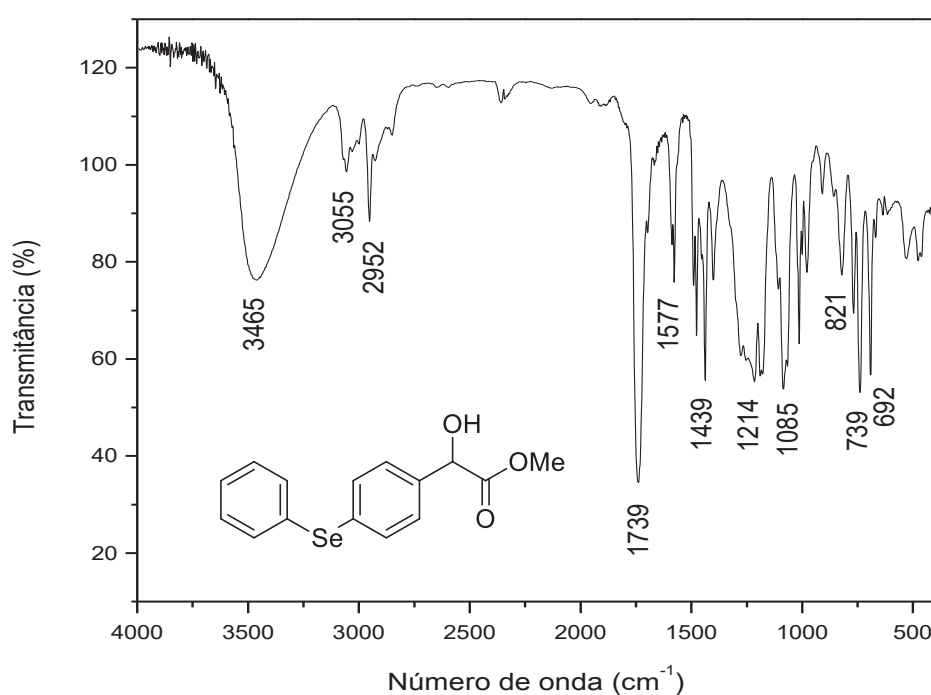


Figura S72. Espectro no infravermelho do composto **66**

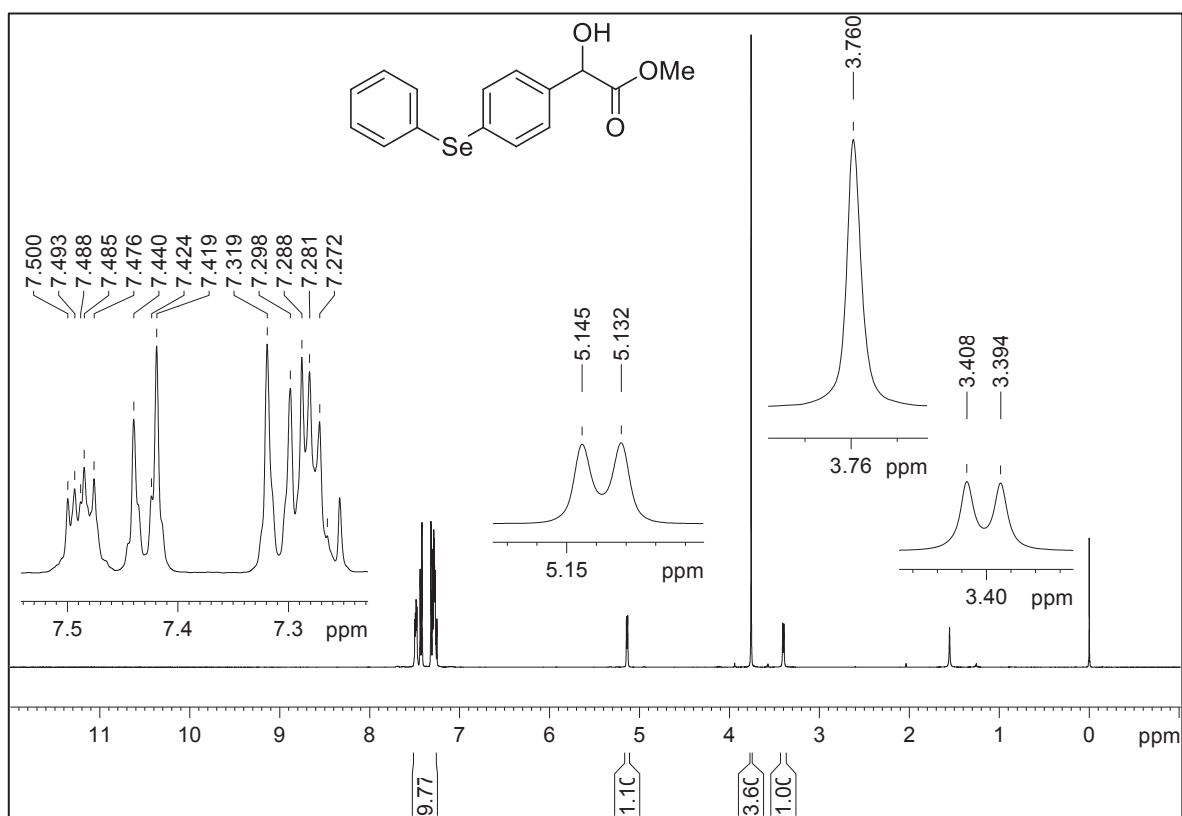


Figura S73. Espectro de RMN de ¹H do composto **66** (400 MHz, CDCl₃, TMS)

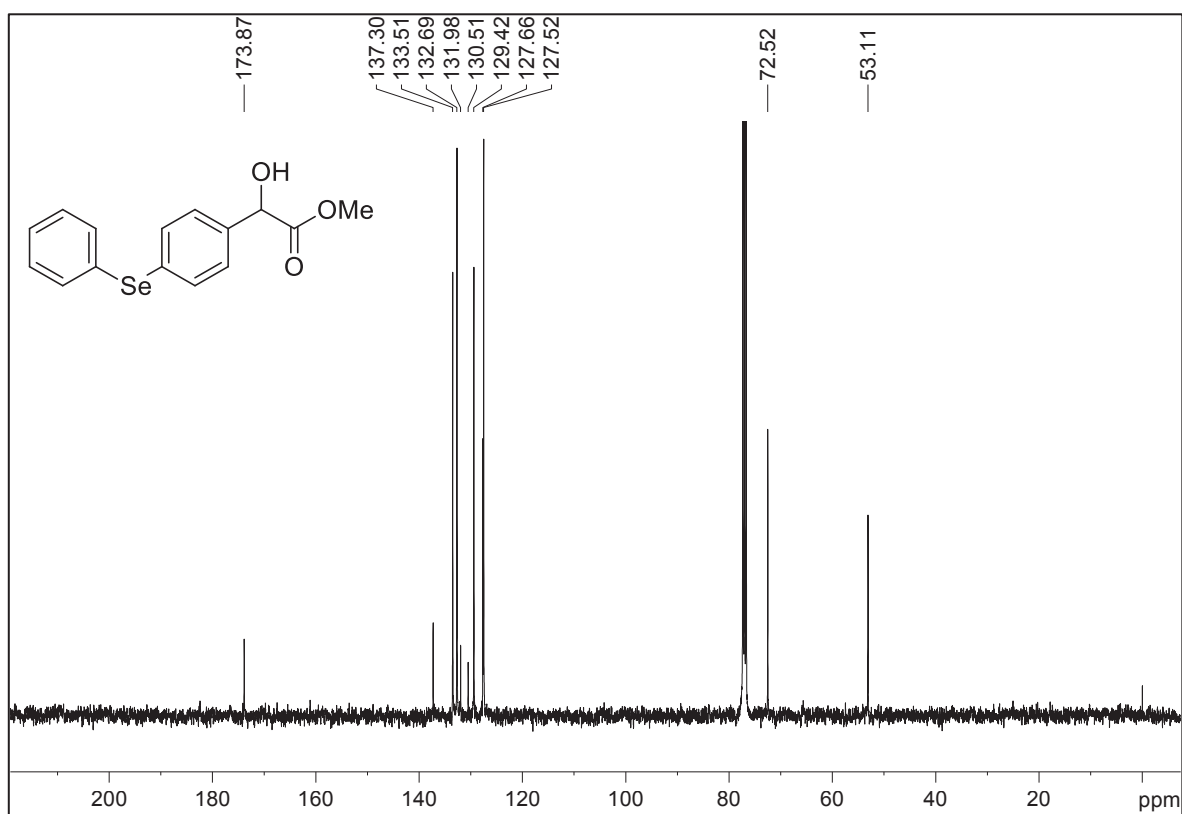


Figura S74. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **66** (100 MHz, CDCl₃, TMS)

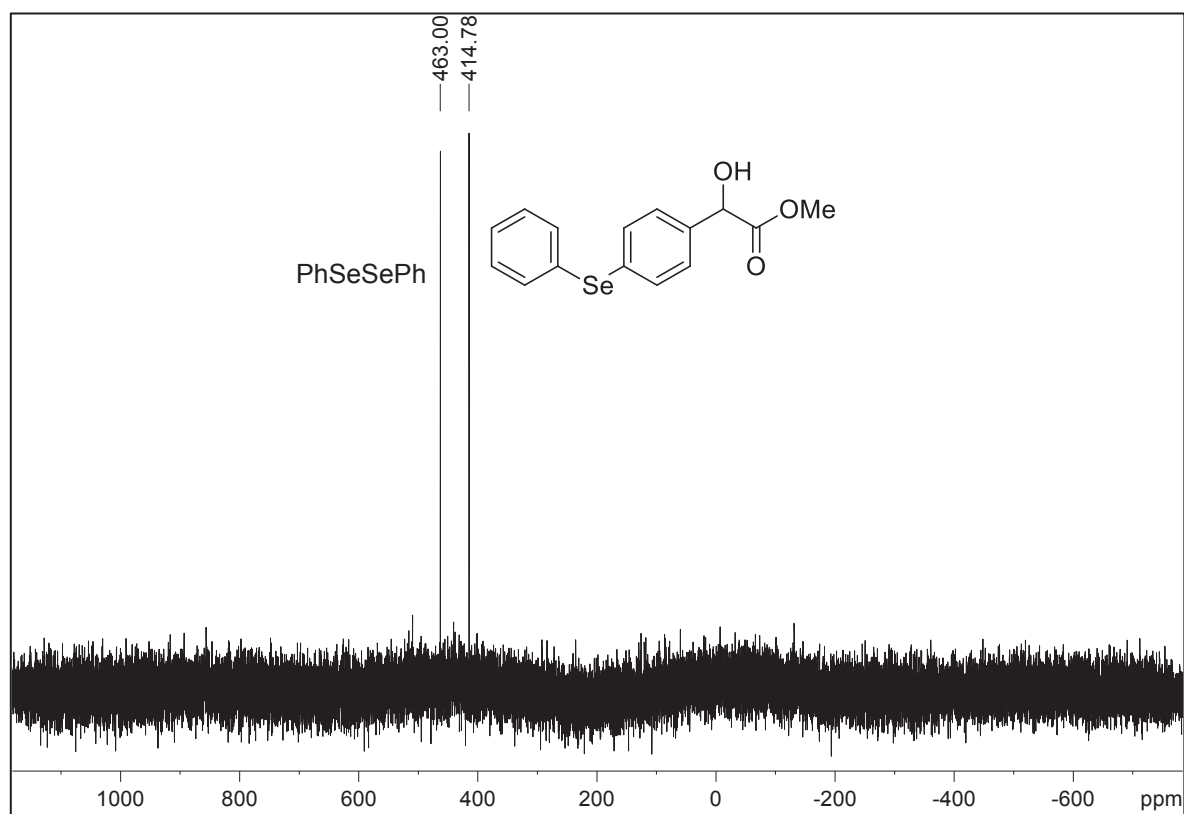
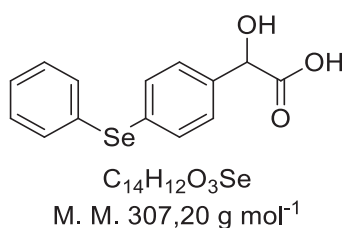


Figura S75. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto **66** (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh)



Ácido 2-hidroxi-2-(4-(fenilselenil)fenil)acético (**67**)

Rendimento: 54%. Sólido branco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ: 5,21 (s, 1H); 7,27-7,51 (m, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ: 72,2; 127,5; 127,8; 129,5; 130,3; 132,7; 133,7; 136,5; 175,6. **RMN de ⁷⁷Se** (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ: 416,1. **IV** (cm⁻¹): 3433, 3357, 3069, 3052, 2916, 2850, 1745, 1716, 1438, 1268, 1247, 1186, 1055, 819, 739, 690.

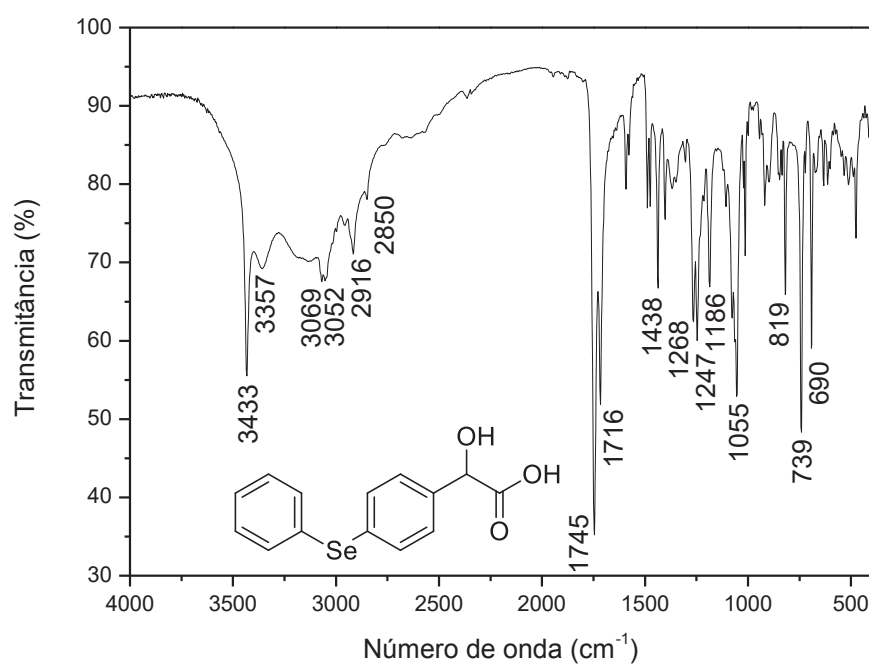


Figura S76. Espectro no infravermelho do composto **67**

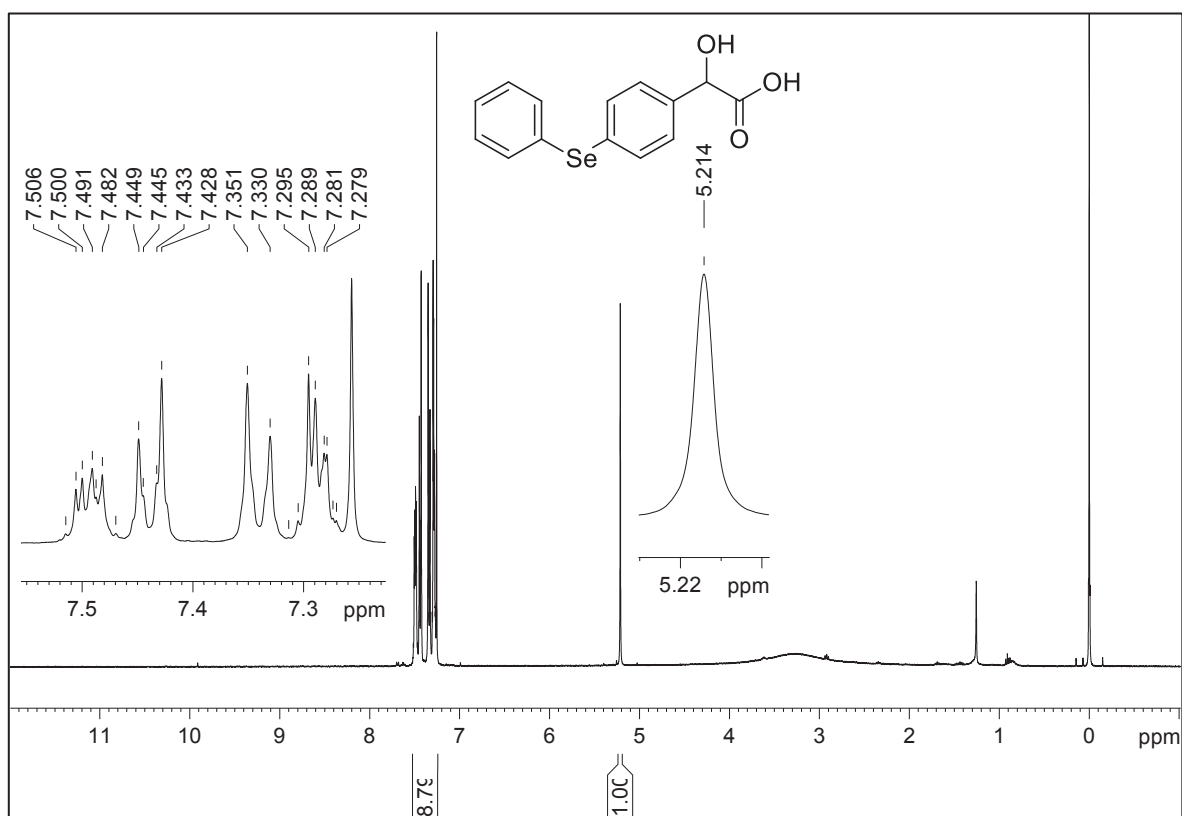


Figura S77. Espectro de RMN de ¹H do composto **67** (400 MHz, CDCl₃, TMS)

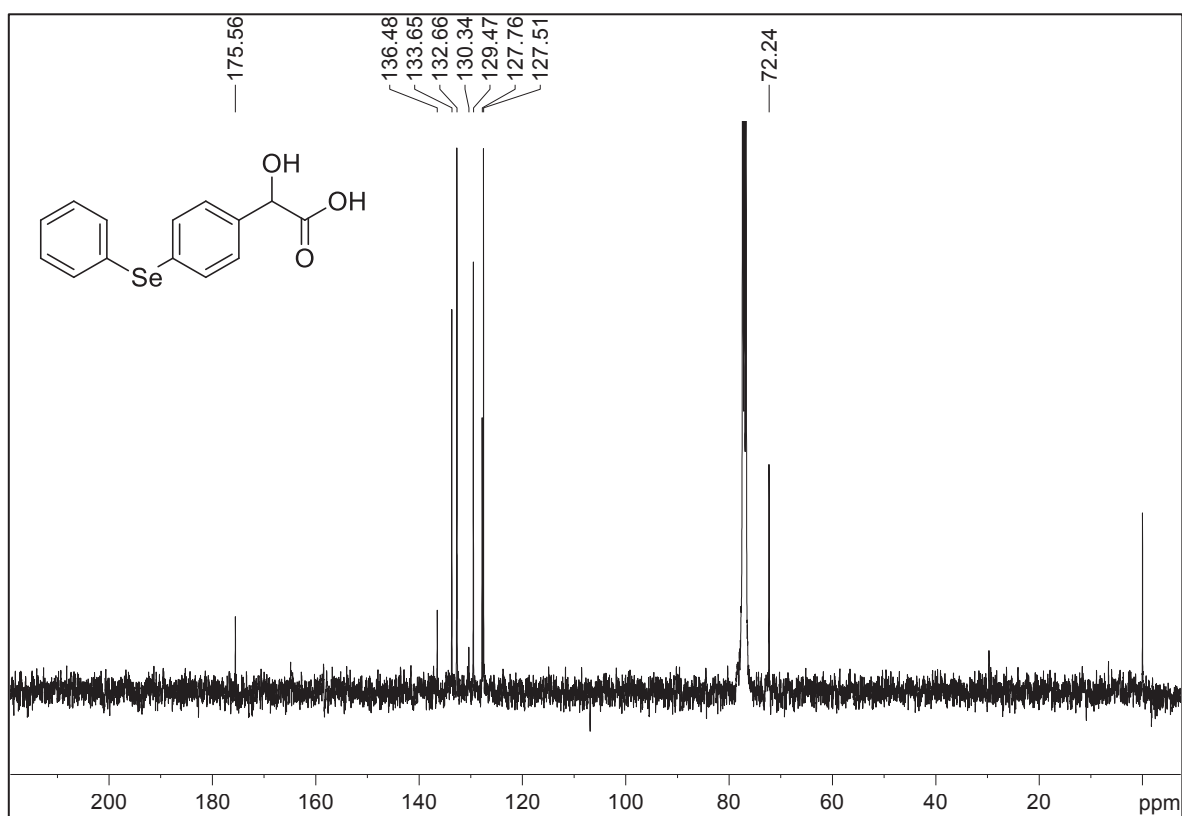


Figura S78. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **67** (100 MHz, CDCl₃, TMS)

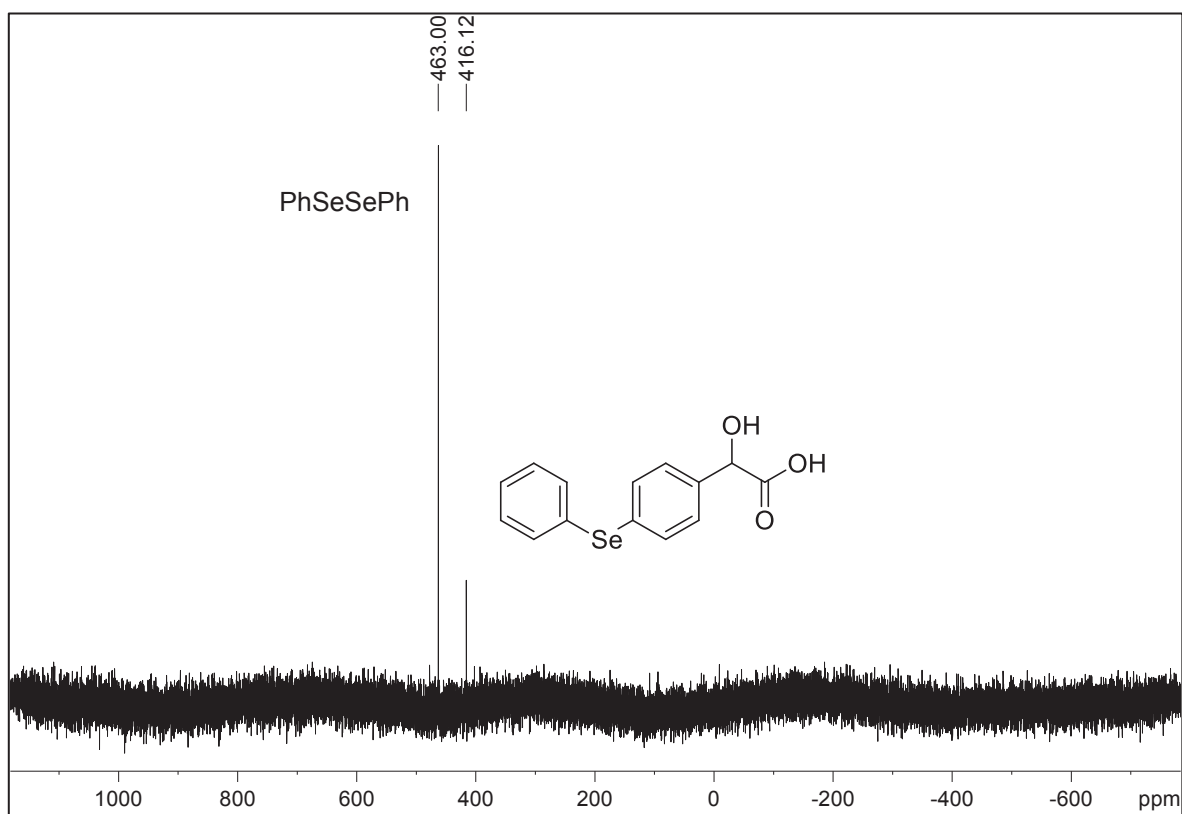
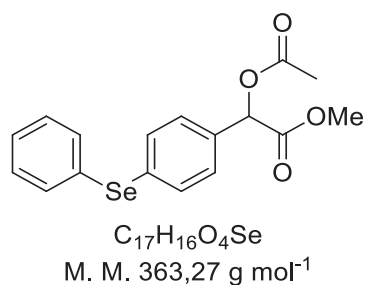


Figura S79. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto **67** (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh)



2-acetoxy-2-(4-(fenilselenil)fenil)acetato de metila (**69**)

Rendimento: 100%. Sólido branco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ: 2,18 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 5,89 (s, 1H); 7,30-7,53 (m, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ: 20,7; 52,7; 74,1; 128,0; 128,5; 129,5; 129,9; 132,3; 132,6; 133,5; 134,0; 169,1; 170,2. **RMN de ⁷⁷Se** (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ: 417,9. **IV** (cm⁻¹): 3054, 3014, 2957, 2851, 1757, 1740, 1595, 1436, 1237, 1210, 1178, 1050, 977, 819, 742, 693.

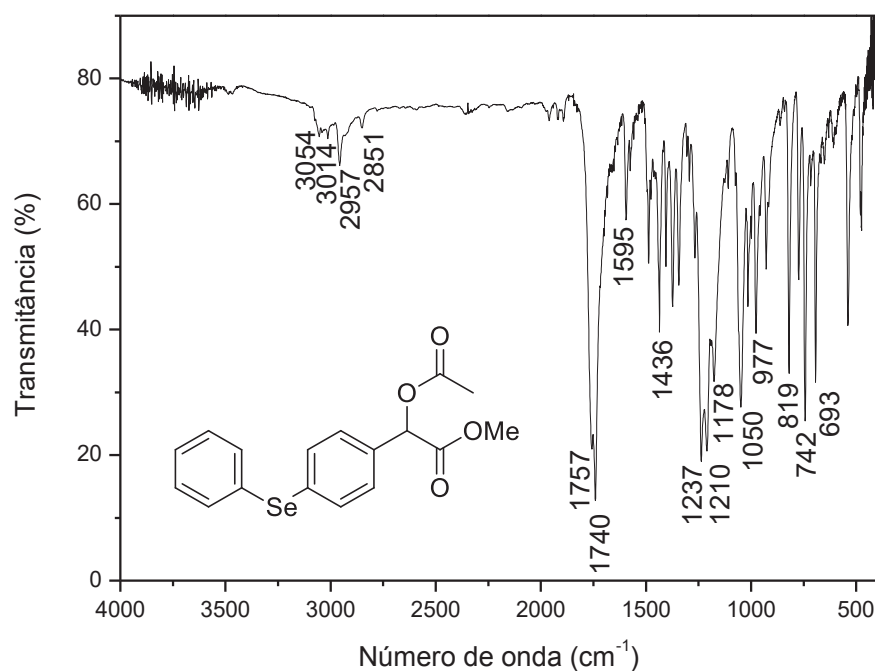


Figura S80. Espectro no infravermelho do composto **69**

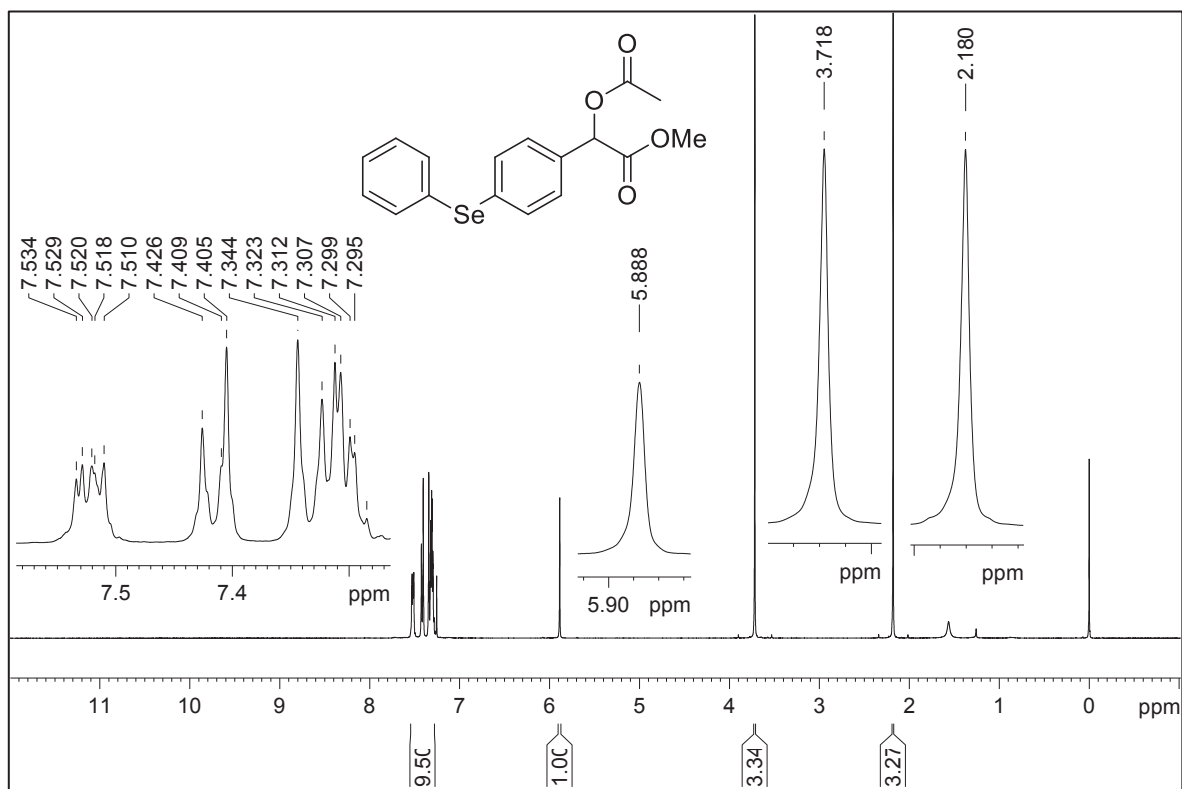


Figura S81. Espectro de RMN de ¹H do composto **69** (400 MHz, CDCl₃, TMS)

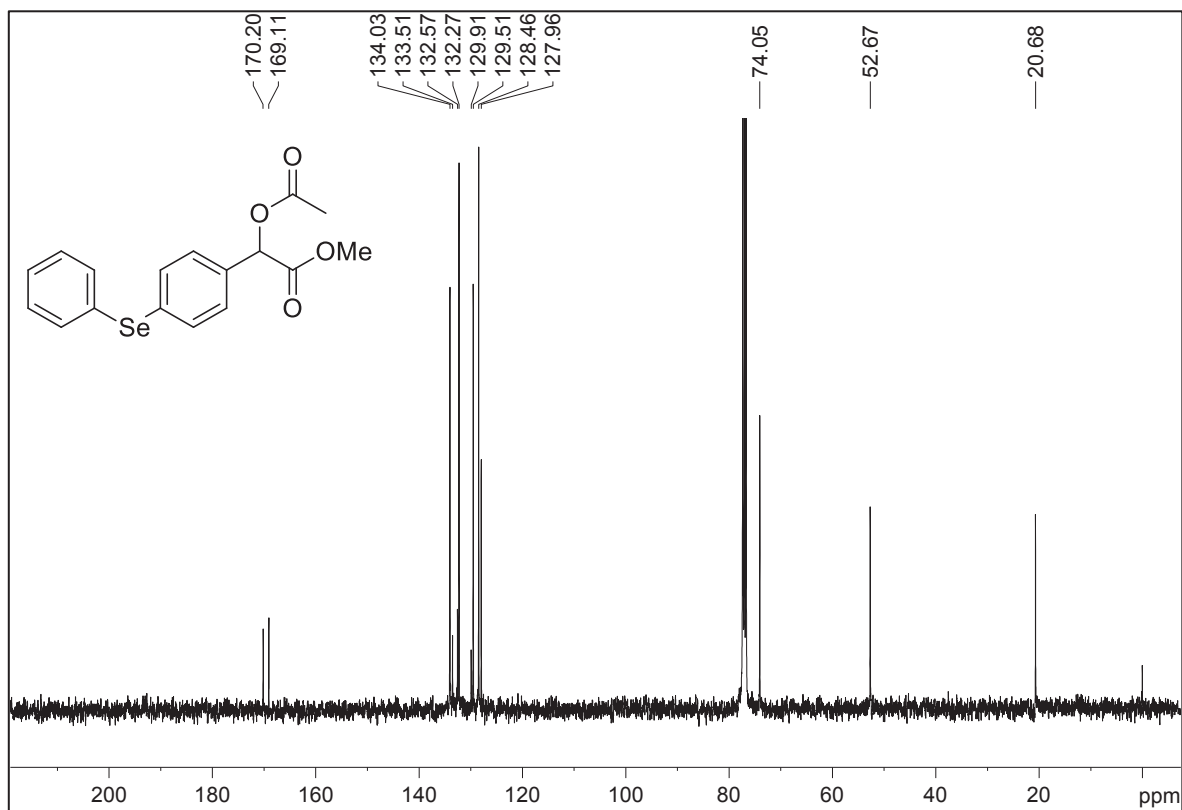


Figura S82. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **69** (100 MHz, CDCl₃, TMS)

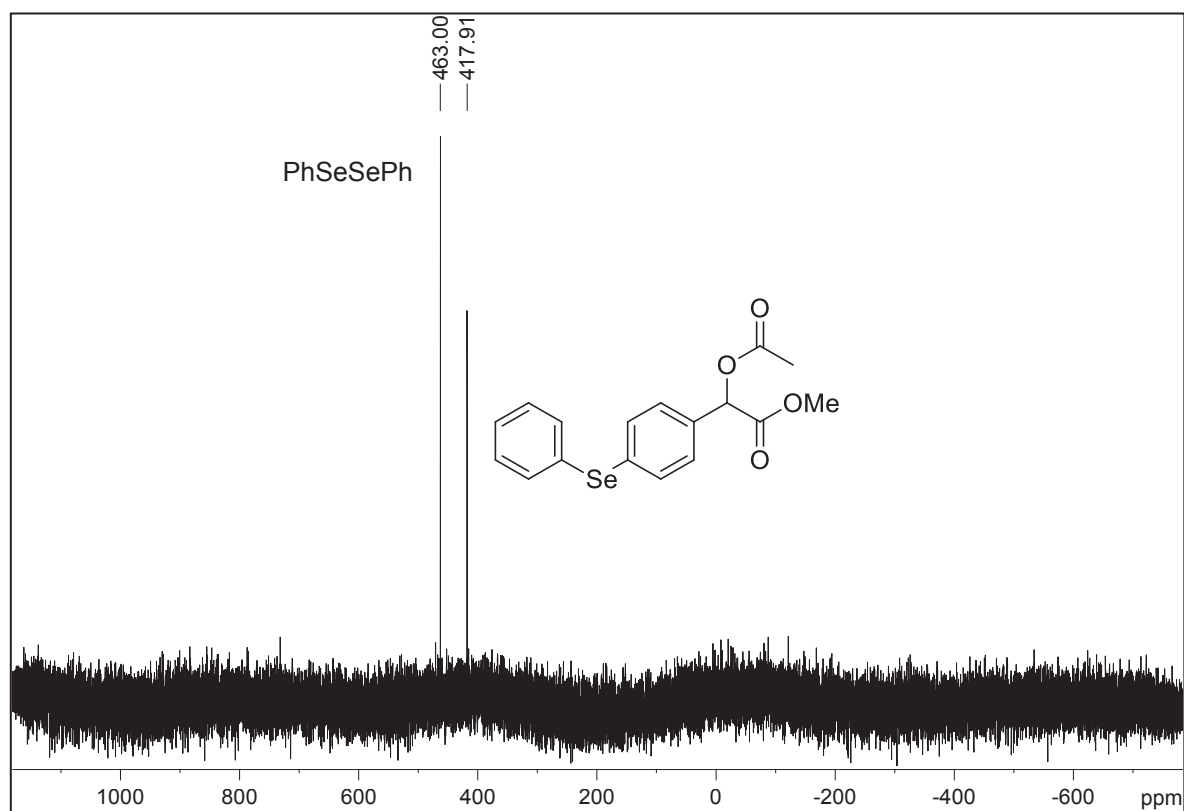
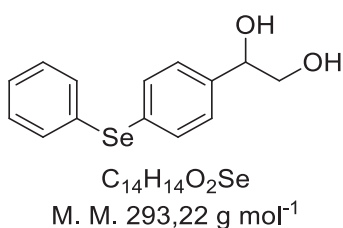


Figura S83. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto **69** (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh)



1-(4-(fenilselenil)fenil)etano-1,2-diol (**70**)

Rendimento: 91%. Sólido branco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ : 3,63 (dd, J = 11,3; 8,1 Hz, 1H); 3,75 (dd, J = 11,3; 3,6 Hz, 1H) 4,78 (dd, J = 8,1; 3,6 Hz, 1H); 7,25-7,48 (m, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ : 68,0; 74,3; 127,1; 127,5; 129,4; 130,8; 131,0; 133,0; 133,2; 139,7. **RMN de ⁷⁷Se** (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ : 413,3. **IV** (cm⁻¹): 3521, 3337, 3049, 2926, 2874, 1575, 1475, 1436, 1087, 1012, 822, 744, 732, 689.

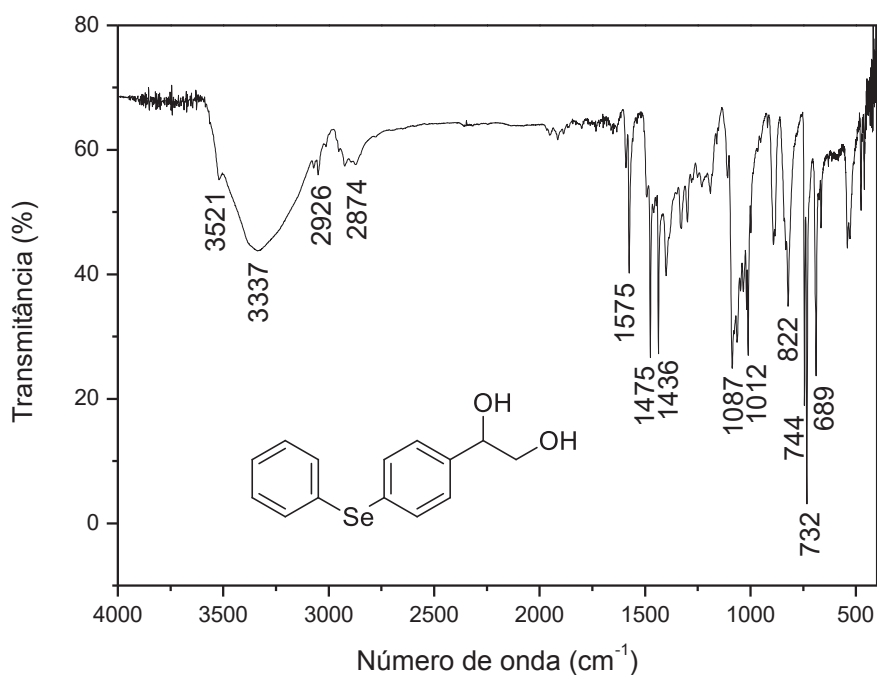


Figura S84. Espectro no infravermelho do composto **70**

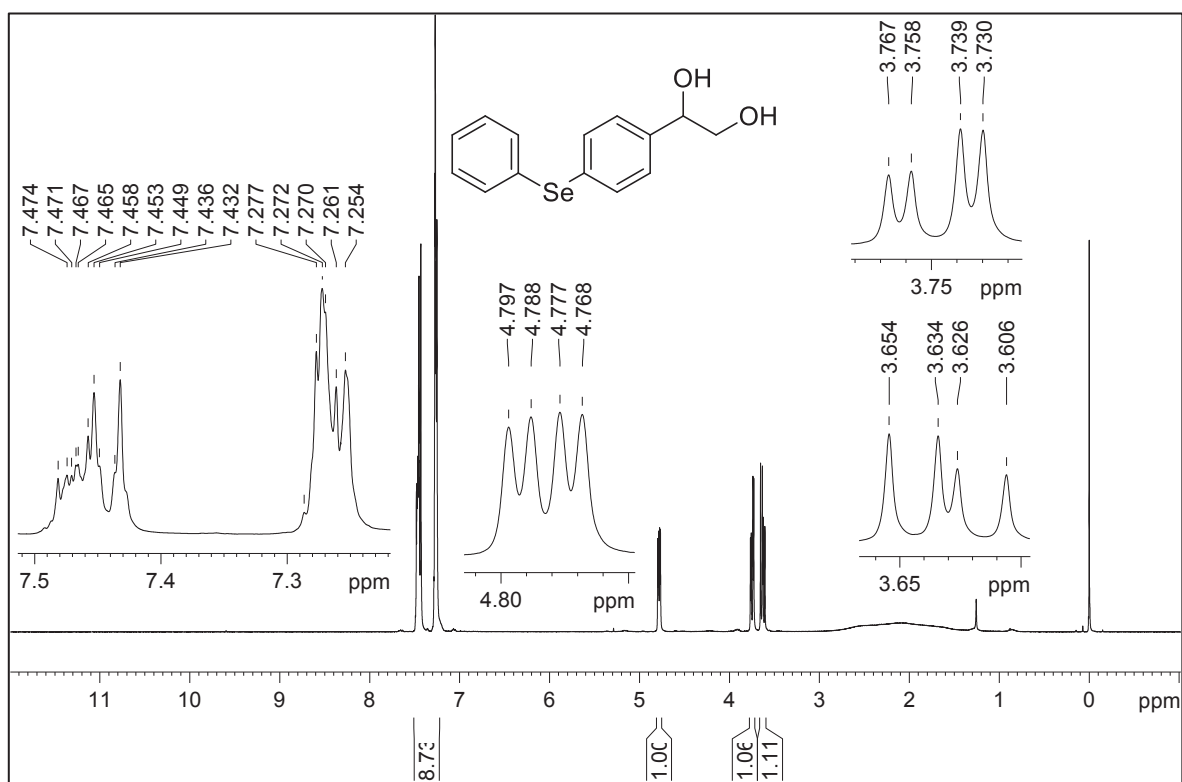


Figura S85. Espectro de RMN de ¹H do composto **70** (400 MHz, CDCl₃, TMS)

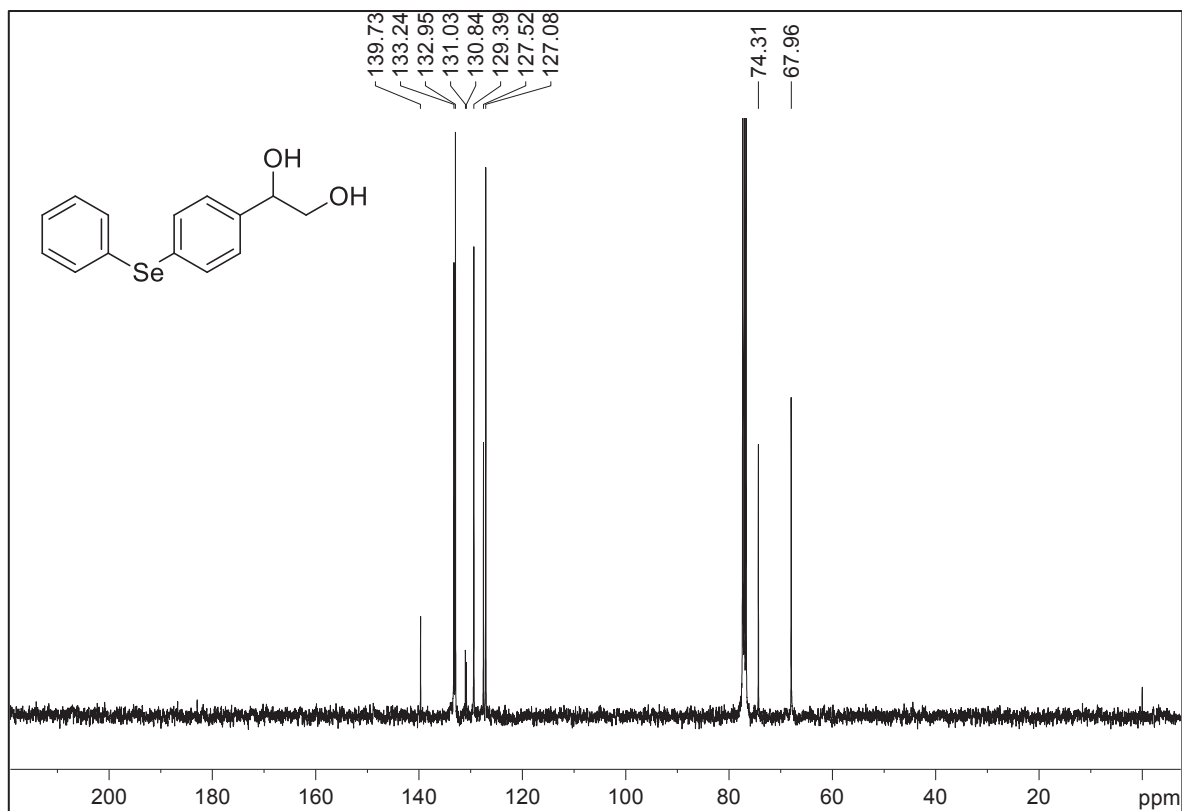


Figura S86. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **70** (100 MHz, CDCl₃, TMS)

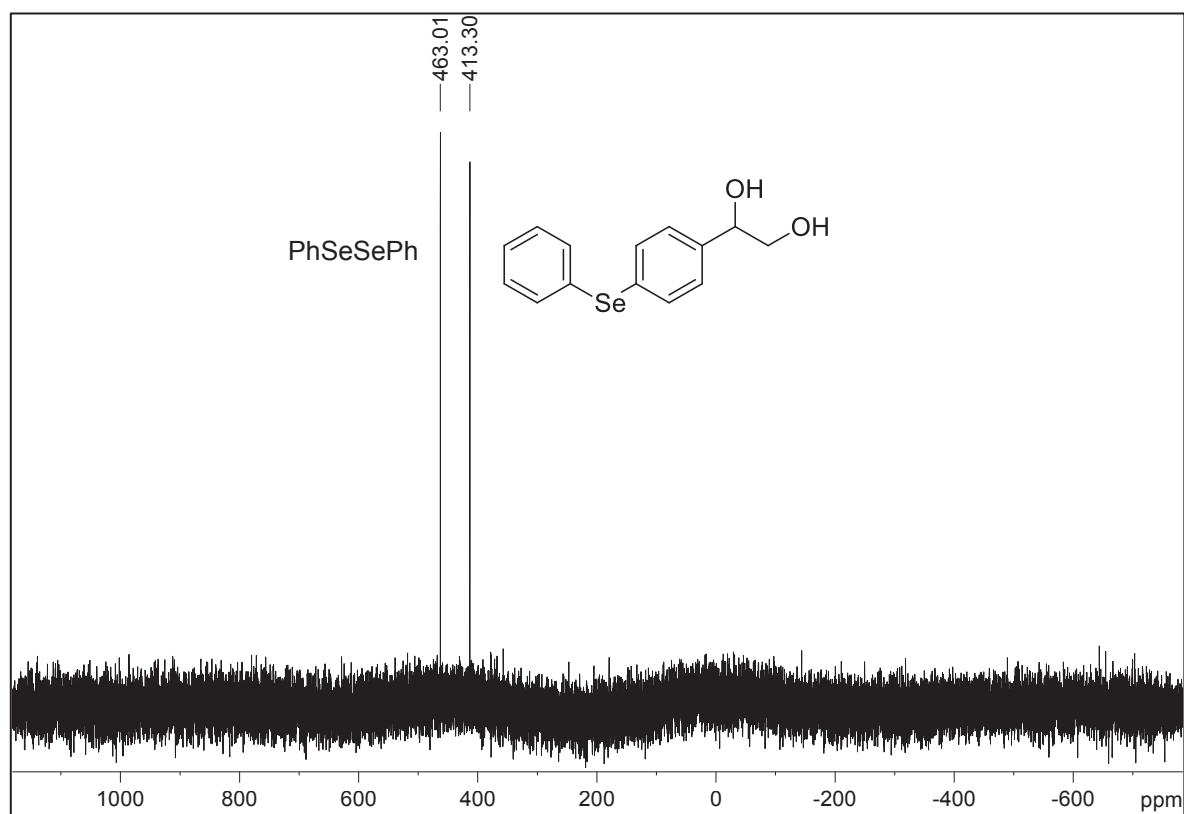
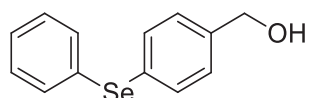


Figura S87. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto **70** (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh)



$C_{13}H_{12}OSe$
M. M. 263,19 g mol⁻¹

(4-(fenilselenil)fenil)metanol (**71**)

Rendimento: 82%. Sólido branco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS), δ: 4,67 (s, 2H); 7,25-7,47 (m, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ: 64,9; 127,4; 128,0; 129,4; 130,4; 131,2; 132,9; 133,3; 140,2. **RMN de ⁷⁷Se** (76,36 MHz, CDCl₃, PhSeSePh), δ: 412,7. **IV** (cm⁻¹): 3291, 3049, 2919, 2858, 1576, 1477, 1436, 1401, 1001, 795, 745, 732, 690.

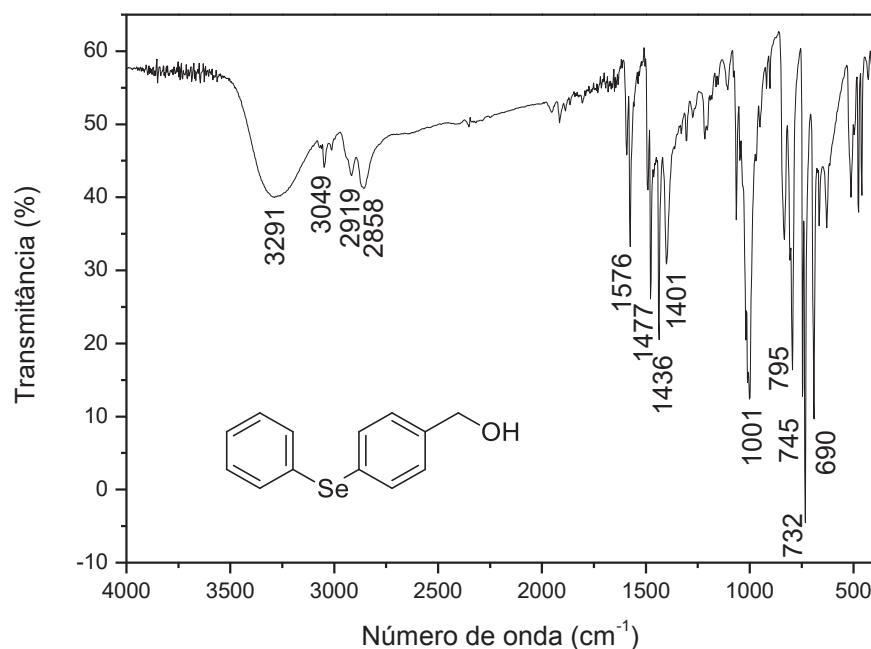


Figura S88. Espectro no infravermelho do composto **71**

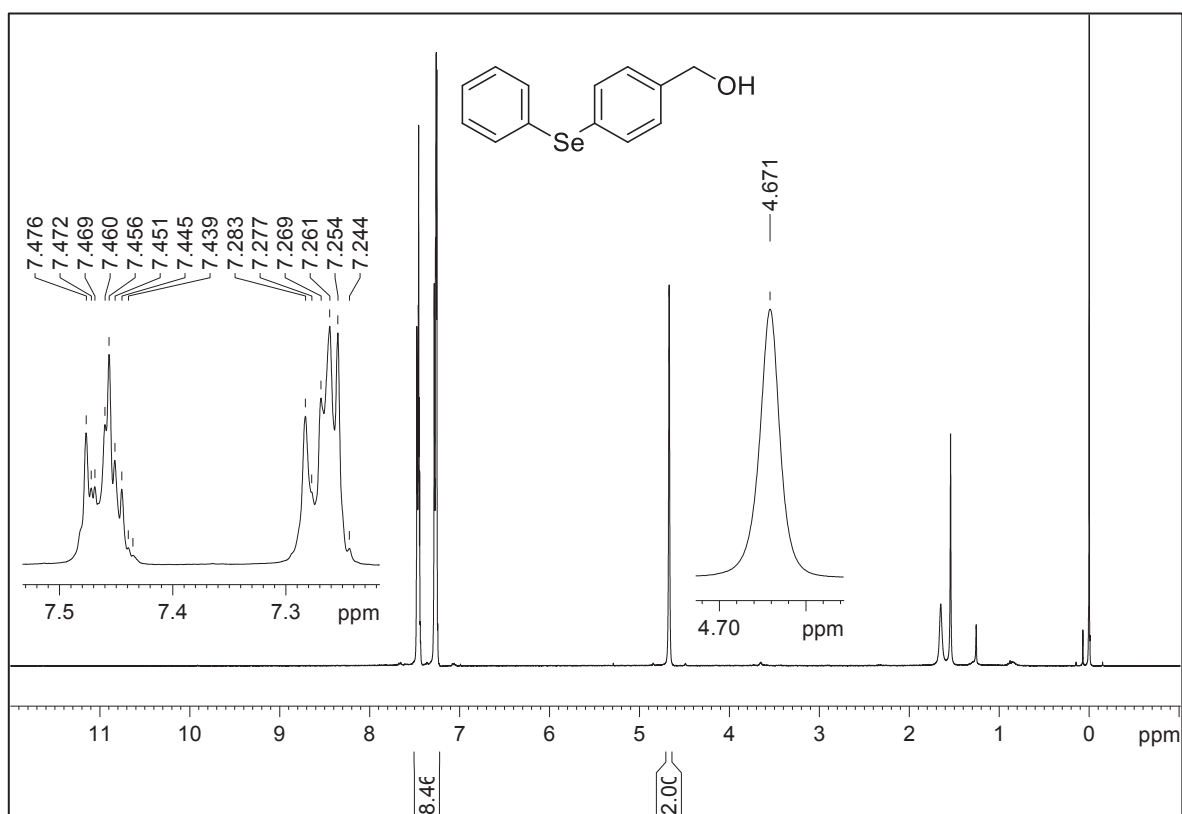


Figura S89. Espectro de RMN de ¹H do composto **71** (400 MHz, CDCl₃, TMS)

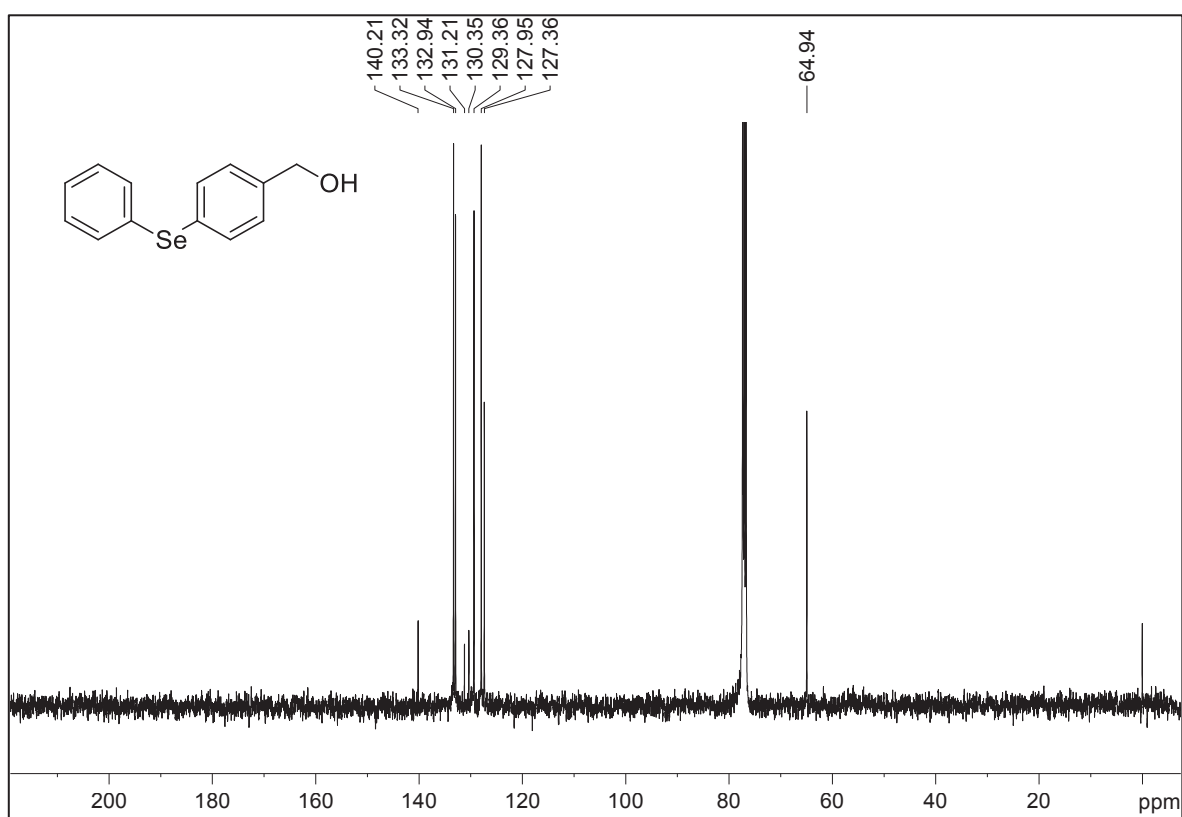


Figura S90. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **71** (100 MHz, CDCl₃, TMS)

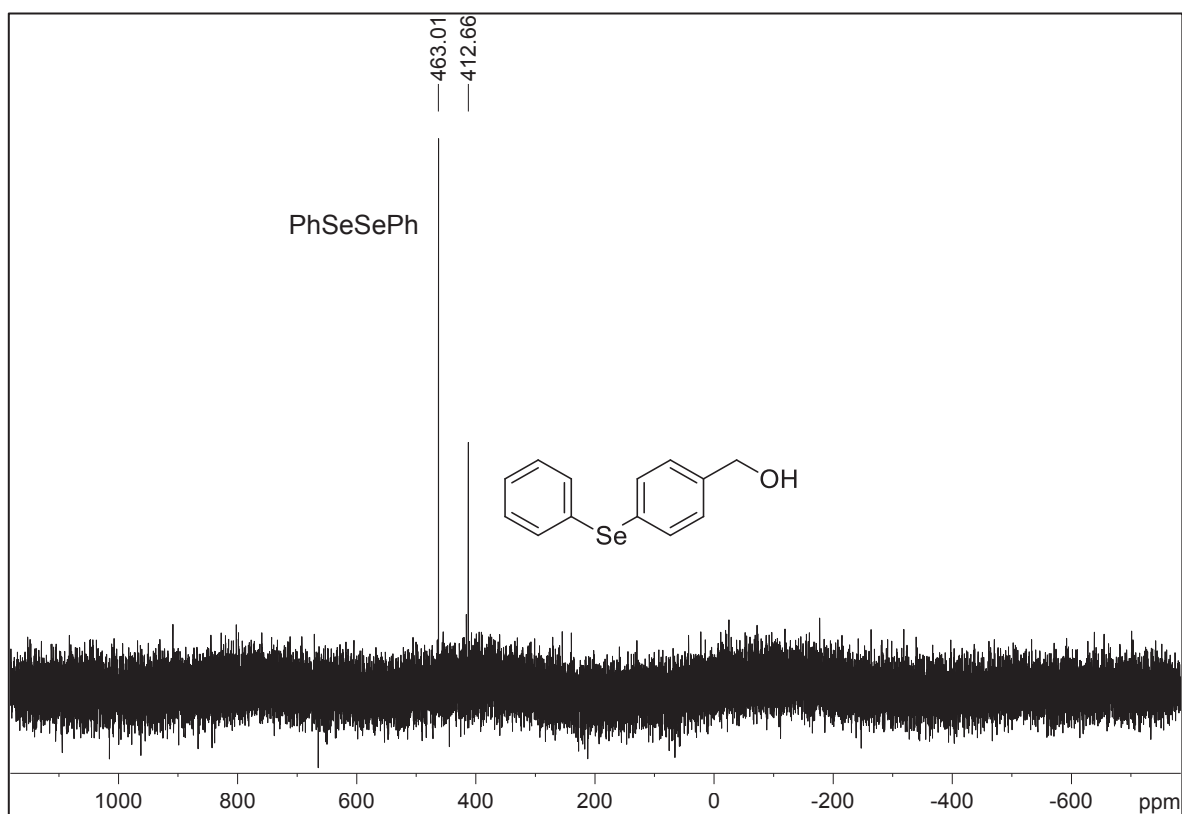


Figura S91. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto **71** (76,36 MHz, CDCl_3 , PhSeSePh)